



Mouvements utérins en cours de radiothérapie. Faut-il effectuer un recalage centré sur le col ?

Romain Natale

► To cite this version:

Romain Natale. Mouvements utérins en cours de radiothérapie. Faut-il effectuer un recalage centré sur le col ?. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01297071

HAL Id: dumas-01297071

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01297071>

Submitted on 2 Apr 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

2015

Mouvements utérin en cours de radiothérapie. Faut-il effectuer un recalage centré sur le col ?

THESE

Pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine de Nice
Le 26 octobre 2015

Par Romain NATALE, Né le 31 juillet 1985 à Nice (06)

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur GERARD Jean-Pierre, Président du jury

Monsieur le Professeur BARRANGER Emmanuel, Assesseur

Monsieur le Professeur HANNOUN-LEVI Jean Michel, Assesseur

Monsieur le Professeur THYSS Antoine, Assesseur

Monsieur HERAULT Joël, Docteur en Physique, Assesseur

Monsieur le Docteur TEISSIER Éric, Directeur de thèse

UNIVERSITÉ NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2015** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Vice-Doyen

M. BOILEAU Pascal

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique
M. MARTY Pierre

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelise

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BATT Michel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HAR TER Michel
M. INGLES AKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
Mme LEBRETON Elisabeth
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SAUTRON Jean Baptiste
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE (suite)

M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
----	-------------------	-------------------

PROFESSEURS AGREGES

Mme	LANDI Rebecca	Anglais
Mme	ROSE Patricia	Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Anatomie et Cytologie

M	COYNE John	(42.03)
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	PACZESNY Sophie	Hématologie (47.01)
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale
M.	DARMON David	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

I) Table des matières

II) REMERCIEMENTS :	11
III) SERMENT D'HIPPOCRATE	23
IV) ABREVIATIONS :	24
V) INTRODUCTION :	25
VI) GENERALITES :	26
A) Rappels Anatomiques :	26
1) Anatomie du Pelvis féminin	26
2) Histologie utérine normale	28
a) Col utérin :	28
i) Exocol :	28
ii) Endocol :	28
iii) Zone de transition :	28
b) Utérus :	28
i) Endomètre :	28
ii) Myomètre :	29
c) Paramètres :	29
B) Carcinomes du Col Utérin :	29
1) Epidémiologie :	29
a) Facteurs de risque :	30
i) Papillomavirus humain :	30
ii) Activité sexuelle :	30
iii) Tabac :	30
iv) Autres facteurs :	30
b) Dépistage :	31
c) Prévention :	31
2) Diagnostic :	32
3) Classification :	32
C) Prise en charge thérapeutique :	34
1) Chirurgie :	34
2) Chimiothérapie :	36
D) Radiothérapie:	36
1) Indications :	36
i) Radiothérapie exclusive :	36
ii) Radiothérapie adjuvante post-opératoire:	36
b) Volumes cibles :	37
2) Radiothérapie externe :	37
a) Planification en 2 dimensions :	38
b) Radiothérapie conformationnelle 3 dimensions :	38
c) Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité :	39
d) Radiothérapie rotationnelle modulée et radiothérapie hélicoïdale :	40
e) Validation clinique des techniques modulées	40
f) Contrôles de l'irradiation :	40

3) Radiothérapie guidée par l'image :	42
a) Imagerie planaire :	42
b) Imagerie volumique :	43
c) Fiduciaires :	43
d) Recalage :	44
4) Curiethérapie :	44
a) Différents types de curiethérapie :	44
i) Curiethérapie à bas débit de dose continu :	45
ii) Curiethérapie à bas débit de dose pulsé :	45
iii) Curiethérapie à haut débit de dose :	46
b) Planification de la curiethérapie :	46
5) Dose et étalement :	47
6) Toxicité de la radiothérapie :	47

VII) ETUDE DOSIMETRIQUE DES PATIENTES TRAITEES PAR RCMi POUR CANCER PELVIEN :.... 49

A) Matériel et Méthodes	49
1) Patientes :	49
2) Scanner dosimétrique :	49
3) Planification :	49
4) Optimisation :	50
5) Traitement et recalages :	50
6) Analyse des CBCT et analyse dosimétrique :	50
a) Impact des mouvements sur la dose reçue par le volume cible tumoral pelvien :	51
b) Conséquences dosimétriques pour le CTV ganglionnaire et le système digestif d'un recalage centré sur le col utérin :	51
7) Statistiques :	52
B) Résultats :	53
1) Population :	53
2) Décalages :	53
3) Remplissages de la vessie et du rectum et doses reçues :	54
a) Vessie :	54
b) Rectum :	55
c) Cumul des doses :	56
4) Couverture du CTV et impact dosimétrique :	56
5) Involution du volume cible :	59
6) Facteurs de risque de mauvaise couverture :	59
7) Impact dosimétrique sur le volume cible ganglionnaire :	59
a) Dose au volume cible ganglionnaire :	61
i) Dose moyenne :	62
ii) Dose minimale :	64
iii) Volume recevant 95% de la dose prescrite :	66
b) Dose reçue par le tissu digestif :	69
i) Décalage latéral :	69
ii) Décalage antéro-postérieur :	71
iii) Décalage crânio-caudal :	74
C) Discussion	76
D) Conclusion de l'étude	77

VIII) PROBLEMATIQUE DES MOUVEMENTS EN RADIOTHERAPIE PELVIENNE :	79
A) Mouvements :	79
1) Mouvements utérins.....	79
2) Mouvements des ganglions :	81
3) Situation adjuvante :	81
4) Intrafraction :	81
B) Solutions Techniques Pour La Radiothérapie Guidée Par L'image (IGRT) :	82
C) Importance des marges :	84
D) Autres problématiques de la RCMI et de l'IGRT des cancers du col utérin :	85
E) Solutions de prise en compte des mouvements.....	86
F) Difficultés du recalage sur tissu mou :	87
IX) CONCLUSION, APPLICATIONS A LA PRATIQUE CLINIQUE :	89
X) REFERENCES :	90

En tirant sur une cible, le but n'est pas de la dépasser mais de l'atteindre. Tout réside dans la mesure, c'étaient là la règle des anciens.

Confucius

II) REMERCIEMENTS :

**A notre maitre et président de Jury,
Monsieur le professeur Jean-Pierre GERARD,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon Jury de thèse. Vos enseignements et l'expérience que vous nous avez transmis, à moi mais aussi à mes aînés, méritent le plus profond respect. Pouvoir apprendre à vos côtés n'est pas qu'un honneur, c'est pour moi un privilège et un plaisir, et j'éprouve le plus profond respect à votre égard.

A mon Juge,
Monsieur le professeur Emmanuel BARRANGER,

Votre présence à ce Jury m'honore. Vous avez su partager votre savoir de chirurgien auprès de nous, les internes, et nous permettre d'être de meilleurs cancérologues. J'espère que vous apprécierez ce travail que je vous présente, dans une vision interdisciplinaire de la cancérologie.

**A mon maitre et Juge,
Monsieur le professeur Jean-Michel HANNOUN-LEVI**

Auprès de vous, j'ai eu l'honneur de faire l'apprentissage de la radiothérapie mais aussi de la rigueur nécessaire à l'avancée de la science. Je ne pourrais vous remercier assez de votre présence et votre soutien pendant mon internat et ma formation de radiothérapeute, sans jamais oublier l'aspect clinique, humain ou scientifique de notre discipline. J'espère que mon travail, présent et futur, témoignera du respect que j'ai pour vous.

**A mon maître et Juge,
Monsieur le professeur Antoine THYSS**

Vous avez été le premier à m'accueillir dans la grande famille de la cancérologie, et je vous en serai éternellement reconnaissant. Vous m'avez le premier donné le goût de notre discipline. Les enseignements et le soutien que je vous remercie de m'avoir prodigués, m'ont été et me seront d'une grande aide. J'espère m'en montrer digne.

A mon Juge,

Monsieur le docteur (en physique) Joël HERAULT,

Merci de me permettre de faire le trait d'union entre ces deux disciplines complémentaires et indissociables que sont la radiothérapie et la physique médicale. J'ai eu le plaisir d'apprendre à vos côtés, et j'ai le plus sincère respect pour vous.

**A mon Directeur de thèse,
Monsieur le docteur Éric TEISSIER,**

Merci de m'avoir accompagné dans ce projet atypique, long, qui ne s'est imposé à mes yeux comme ma thèse que tardivement. Mon apprentissage à vos côtés a été très enrichissant, et j'espère que vous éprouverez la même fierté que moi à l'issue de ce travail.

A *Natacha*, pour tout ce que je t'ai fait subir depuis notre rencontre. Tu as toujours su te montrer là pour moi, même dans les moments difficiles. Je n'ai pas pu, pas su être présent à tes côtés aussi souvent que je l'aurais voulu, mais nous avons traversé toutes nos épreuves unis, soudés, et je sais que ça continuera encore longtemps. Tu me complètes, tu es ma force, mon soutien, et j'espère être ta force et ton plus fort soutien.

Je t'aime.

A Félicie, ma mamie, qui depuis petit me pousse vers l'avant et à être un bon homme et pas seulement un bonhomme. A ma maman et mon papa, qui m'ont toujours soutenu, qui m'ont montré le droit chemin et sans qui je ne serai pas là aujourd'hui. J'espère continuer à me montrer digne de tout l'amour que vous m'avez donné et continuer à vous rendre fiers. Je vous aime.

A Éric et Pascale, les parents de ma fiancée, ainsi qu'à ses grands-parents, ses oncles et tantes et ses cousins. Merci de m'avoir fait une place dans votre déjà grande famille. C'est un plaisir d'en faire partie.

A Mamie Roberte, Tante Nadège et mes cousins Pierre, Magali et J-B. Même si nous ne nous voyons pas assez, vous êtes ma famille.

Au parrain Jean-Paul et sa douce Denise.

A ma cousine Fiona, ma marraine Christine, Bruno, ainsi qu'à tata Zézé et Manu, tata Mado, tata Suzanne, et les générations plus jeunes.

A zia Anna, zio Germano, Elise e Manilla, Carmella, Roberta e Enzo, senza dimenticare mai o Igor né Tiziana. Malgrado la distanza, vi vedere e sempre un grande piacere, e mi spiace che non sia più spesso.

A mon bicounet que j'adore, tu as réussi à rester dans le sud près du soleil. Merci pour ta présence amicale et ludique, espèce d'hominidé. Bas vers avant, bas vers avant, X.

A Alexandre, Claire, et celle qui viendra bientôt. Ma maïeuticienne et mon huissier préféré. Vous avez émigré près des stars, loin de la civilisation, mais vous restez mes amis et ma famille.

A Philippe, mon loup égaré dans ces contrées boréales et sauvages, perdu dans les robes de ton avocate. Un vrai palouf des temps modernes. Juliette, félicitations pour l'avoir domestiqué (dressé ?).

A Rémy, Jenny et Noéllie (vous auriez pu l'appeler NoéLLY pour que ça rime) :

Un barbare au cœur tendre, sa douce princesse et une rose fraîchement éclore. Vous avez beau bourlinguer à droite à gauche, vous cacher dans les refuges hauts perchés, je vous retrouverai. Toujours. On a encore pleins de choses à faire ensemble.

A Célia, Chrystal, Elodie, la bande des filles de P1, on a eu beau prendre des chemins différents, on a passé et on passera tous ensembles de bons moments.

A Julien et David, vous avez choisi la voie de la folie, du coup, je pense que j'aurais bientôt besoin de vos talents.

A Soizic, tu es la meilleure amie de Nat, et je comprends pourquoi, car tu es une fille géniale.

A Céline, une vraie sadique, adepte des gros tuyaux et grosses aiguilles, sans arrière-pensée aucune. Tu es aussi ma conteuse d'histoires préférée.

A Nicolas, Elise et Clément:

Un couple qui nous ressemble, qui accueillent depuis peu un petit intrus, qui essaye déjà de s'échapper de leur emprise. Apprenez-lui vite le tarot, à 5 c'est idéal.

A Hussam et Saadal :

De vrais étrangers pas d'ici, mais des personnes (et des personnages) adorables et uniques. Vous rencontrer aura été un enrichissement permanent.

A Audrey,

Une vraie princesse qui fait des paillettes. Malgré mes efforts, ton record du samedi tient toujours.

A Xander,

Un alien rétro-éclairé comme on n'en fait plus. Je vous admire, toi et ton empathie exemplaire.

A Juliette, Caroline, Angélique, Maria, Magalie, Rémy, mes plus jeunes co-internes, qui n'ont pas basculé (encore ?) du côté obscur. Je vais y travailler sans relâche.

A Maxime, Marie et Aurélie, compères et commères de médecine nucléaire, qui mettent peu de dose mais dans beaucoup d'endroits en même temps.

A mes autres co-internes, Samia, Delphine, Charlotte, J-Wan, Caroline, Margaux et Violaine.

A mon maître, monsieur le professeur Jean-Marc FERRERO,
Merci pour l'accompagnement et la confiance que vous m'avez témoigné pendant ma formation. Les conseils que vous avez su me prodiguer m'ont été très précieux.

A monsieur le professeur Jacques DARCOURT,
Vous m'avez donné l'opportunité d'ouvrir mes horizons sur la cancérologie en mettant les mains dans d'autres sources de rayonnements. Ce passage dans votre service aura été un réel enrichissement pour moi.

A monsieur le professeur Bernard PADOVANI,
Vous m'avez fait l'honneur d'accueillir un étranger dans la maison radiologie, et de pouvoir apprendre à vos côtés, ce qui fût un réel honneur.

A toute l'équipe des radiothérapeutes du centre, qui m'ont énormément appris, qui m'ont encadré, coaché et soutenu tout au long de ma formation,
Adel COURDI, juste et noble radiobiologiste de l'extrême, retraité parmi les sages,
Karen BENEZERY et ses chaussures dépareillées,
Pierre-Yves BONDIAU et ses conseils stéréotaxiques bien ciblés,
Marie-Eve CHAND et sa gentillesse chaleureuse et bienveillante,
Juliette THARIAT et sa science aiguisée,
Aux plus jeunes, qui m'ont bien dirigé, exploité mais surtout aidé quand j'en avais besoin,
Axel le maître de chai bordelais,
Jérôme le Baumeister teuton, et
Dany, baroudeur fraîchement arrivé.
Je vous dois à tous énormément et vous respecte sincèrement. Travailler avec vous était, est, et restera un grand plaisir pour moi, et j'espère me montrer digne de tout ce que vous m'avez offert.

Aux oncologues médicaux, qui ont accepté ma différence de grilladou, et qui m'ont tant appris, sur le plan médical et humain,
Frédéric PEYRADE et Lauris GASTAUD, mes premiers maîtres lors de mon passage au B4.
Désolé, je ne me suis pas fait d'escarres au poignet.
Éric FRANCOIS et Philippe FOLLANA, qui m'ont donné envie de m'intéresser à la cancérologie quand je n'étais encore qu'étudiant de passage au B3.
Christophe HEBERT et Véronique MARI qui m'ont épaulé et tant apporté quand je suis passé en hôpital de jour.
Michel POUDENX et Josiane OTTO, des onco-pneumologues qui ne m'ont jamais soufflé dans les bronches.
Annick BOSCALLI, que j'ai moins connue mais qui m'a aidé, les lendemains de garde, à améliorer le travail nocturne.
Les plus jeunes, Delphine, Esma et Caroline, et maintenant Ludovic, que j'ai connus internes, et que j'admire pour avoir si bien réussi.

Les autres jeunes, Benjamin, Jérôme et Yann, qui ont aussi réussi plus ou moins loin, et qui m'ont tous apporté quelque chose avant leur départ.

Aux médecins du DISSPO, Catherine CIAIS, Anne FOGLIARINI et Elise GILBERT, qui m'ont supporté au moins autant que les patients.

Aux médecins nucléaires, isotopistes et autres imageurs métaboliques qui m'ont accueilli parmi eux (et parmi les radiations) : Danielle BENISVY, Xavier FONTANA, Matthieu-John OUVRIER et Colette ZWARTHOED. Ces 6 mois à vos côtés ont été passionnants, mais j'étais en manque de vraies radiation, il m'a fallu repartir.

Aux médecins de l'équipe d'imagerie du CHU : Sorin ARHIP, Stéphane CHANALET, Lydiane MONDOT, Charles RAFFAELLI, et Éric, le DJ de Radio BONNART. Ce stage en immersion à vos côtés m'a énormément apporté, et j'espère vous laisser un aussi bon souvenir que celui que vous m'avez laissé.

Aux médecins d'ailleurs, que j'ai croisé lors de mes pérégrinations :

Antoine BRACCINI, Thomas KREITMANN, Rémy LARGILLIER, Hervé NAMAN, Philippe RONCHIN et René RAMOS à Mougins,

Gérard CAVAGLIONE à Cagnes sur mer

Aurélie GINOT, Nicole GUIOCHET, Philippe COLIN (médecin globe-trotter) et Cécile ORTHOLAN, qui en plus de m'ouvrir les portes de Monaco m'avait déjà ouvert celles de la radiothérapie et qui a allumé en moi l'étincelle des rayons.

Aux secrétaires, manipulatrices, manipulateurs, physiciennes, physiciens, infirmières, infirmiers, aides-soignants, et tous les autres qui m'ont aidé pendant ma formation. Je ne peux vous citer toutes et tous, car j'en oublierai certains (et je n'aurais pas assez de papier). Mais que ça soit en journée, la nuit ou le week-end en gardes, dans mon service ou ailleurs, qu'il neige ou qu'il vente, vous m'avez aidé, avec le sourire, avec gentillesse et bienveillance, parfois en maugréant, parfois en rouspétant car je vous en demandais parfois trop, mais toujours vous avez su faire ce qu'il fallait. Je n'en serais pas là si vous n'aviez pas été là.

Aux patients, car même si je me suis parfois formé sur eux, ils m'ont beaucoup appris.

Aux autres, que j'ai oublié, et qui j'espère ne m'en voudront pas.

III) SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

IV) ABREVIATIONS :

CTV : Volume Cible Microscopique/Clinique (en anglais : « Clinical Target Volume »)
CBCT : TDM par Faisceau Conique (en anglais : « Cone-Beam CT »), par faisceau en énergie kV.
Dmax : Dose Maximale ponctuelle dans un volume
Dmin : Dose Minimale ponctuelle dans un volume
Dmoy : Dose Moyenne dans un volume
DRR : Radiographie Reconstituée (en anglais : « Digitally Reconstructed Radiograph »)
EPID : Imageur Portal (en anglais : « Electronic Portal Imaging Device »)
EORTC : « European Organisation for Research and Treatment of Cancer »
FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique
GTV : Volume Tumoral Macroscopique (en anglais : « Gross Tumor Volume »)
Gy : Gray
HAS : Hautes Autorité de Santé
HDV : Histogramme Dose Volume
HPV : Papillomavirus Humain (en anglais : « Human PapillomaVirus »)
IGRT : Radiothérapie guidée par l'image (en anglais : « Image Guided RadioTherapy »)
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IST : Infection Sexuellement Transmissible
kV/MV : kiloVolt, MegaVolt
MLC : Collimateur Multi-Lames (en anglais : « Multi-Leaf Collimator »)
MVCT : TDM par faisceau (conique ou en éventail) en énergie MV.
OBI : Système d'imagerie embarqué (en anglais : « On-Board Imaging »)
PTV : Volume Cible Prévisionnel (en anglais : « Planning Target Volume »)
RC3D : Radiothérapie Conformationnelle en 3 Dimensions
RCMI : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (en anglais : « IMRT »)
TDM : TomoDensitoMétrie avec scanner, ou CT (en anglais : « Computend Tomograhpy »)
TEP : Tomographie à Emission de Positons
TNM : classification « Tumeur, Ganglion, Métastase » (en anglais : « Tumor, Node, Metastasis »)
TPS : Logiciel de Planification de Traitement (en anglais : « Treatment Planning System »)
Vd : Volume recevant une dose « d ». Exemples : V95% : volume recevant 95% de la dose prescrite ; V40 : volume recevant 40 Gray

V) INTRODUCTION :

Le cancer du col utérin est le cancer gynécologique pelvien le plus fréquent dans le monde. Son incidence a diminué dans les pays industrialisés grâce notamment au dépistage précoce par frottis. En France, il reste responsable de plus de 3000 nouveaux cas et de 1102 décès par an. En parallèle, le cancer du corps de l'utérus a vu son incidence augmenter avec plus de 7000 nouveaux cas et 2025 décès par an, Ces 2 maladies différentes reposent néanmoins sur un tryptique thérapeutique similaire, associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie, dont les indications respectives dépendent du type et du stade du cancer.

La radiothérapie, seule ou concomitante d'une chimiothérapie, améliore la survie et le contrôle local des patientes, qu'elle soit exclusive ou associée à une chirurgie. Ce gain thérapeutique est obtenu au prix de toxicités locales non négligeables, notamment digestives ou urinaires. Les techniques modernes de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC3D) avec utilisation de scanner dosimétrique ont permis de mieux définir la cible à traiter, La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) a ensuite été développée (d'abord dans les cancers de la tête et du cou et de la prostate) pour permettre une irradiation encore plus précise du volume cible en épargnant au mieux les organes sains voisins. Elle a été transposée à la radiothérapie des cancers gynécologiques, démontrant son intérêt pour diminuer la toxicité des traitements. Néanmoins, le degré de conformité obtenu avec les techniques de RCMI impose une précision maximale de traitement pour assurer la délivrance effective de la dose aux volumes cibles. Une des principales sources d'incertitude en radiothérapie pelvienne est la position réelle des organes cibles ou à risque, qui sont mobiles et variables à l'intérieur d'un cadre osseux qui lui est immobile et peu variable. Les progrès techniques accomplis ces dernières années ont permis l'apparition d'appareils d'imagerie intégrés aux machines de traitement, permettant la radiothérapie guidée par l'image (IGRT, image-guided radiotherapy). Cette IGRT permet de recalibrer le patient sous l'appareil de traitement grâce à des repères anatomiques internes acquis par imagerie réalisée en position de traitement. La position du patient peut donc être adaptée (décalée) pour correspondre à la position du scanner dosimétrique, en se basant sur des repères osseux (recalage osseux) ou sur les organes cibles du traitement (recalage sur tissu mou).

Cette thèse a pour objet d'étudier la variabilité du remplissage rectal et vésical en cours de traitement par RCMI pour cancer du col utérin et l'impact dosimétrique qui en découle.

VI) GENERALITES :

A) Rappels Anatomiques :

1) Anatomie du Pelvis féminin

En anatomie humaine, le pelvis ou petit bassin, (du latin pelvis, bassin), désigne la région du corps, située entre la cavité abdominale en haut, le périnée en bas, les deux hanches sur les côtés, le sacrum en arrière et le pubis en avant. La cavité pelvienne contient des viscères appartenant à l'appareil digestif (rectum, canal anal avec parfois procidence d'anses digestives grêles ou coliques), à l'appareil urinaire (vessie et urètre), et à l'appareil reproducteur, qui diffère chez l'homme (prostate et vésicules séminales) et chez la femme (vagin, utérus, trompes utérines et ovaires).

L'utérus, organe impair et médian, fait partie du tractus gynécologique (vulve, vagin, utérus, trompes et ovaires). Il est constitué en haut du corps (la partie la plus supérieure étant le fundus), qui est relié au col par l'isthme utérin. Le tissu cellulo-fibreux péri utérin constitue le paramètre (portion inférieure, comprenant le para-cervix) et le mésomètre (ou ligament large). Le col, partie inférieure de l'utérus, s'abouche dans le vagin par un canal correspondant à l'orifice externe du col. Il est constitué d'une lèvre antérieure et d'une lèvre postérieure. Il pénètre le tiers supérieur du vagin, et est bordé par les culs de sac vaginaux.

Les autres organes pelviens à hauteur de l'utérus sont la vessie (en avant du col) et le rectum (en arrière). Des anses digestives (grêles, coliques ou sigmoïdiennes) peuvent reposer sur la partie supérieure du corps utérin.

Le drainage lymphatique de l'utérus (corps et col) se fait d'abord dans des ganglions para-utérins. Ils peuvent ensuite se drainer dans les ganglions obturateurs, iliaques externes ou iliaques internes. Il existe des voies accessoires se jetant dans les ganglions pré-sacrés et du promontoire, ainsi que des cas de drainage direct dans les premiers relais ganglionnaires lombo-aortique.

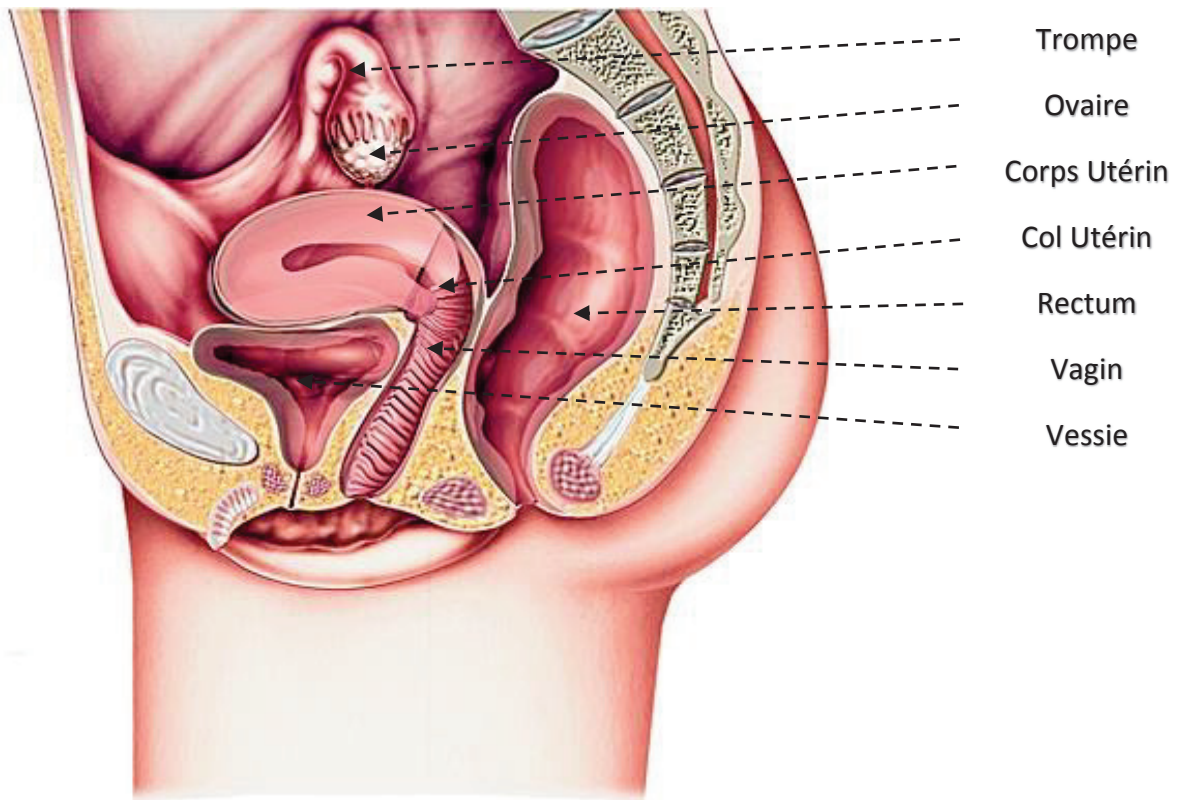


Illustration 1 : Pelvis féminin, coupe sagittale, in Larousse Encyclopédie

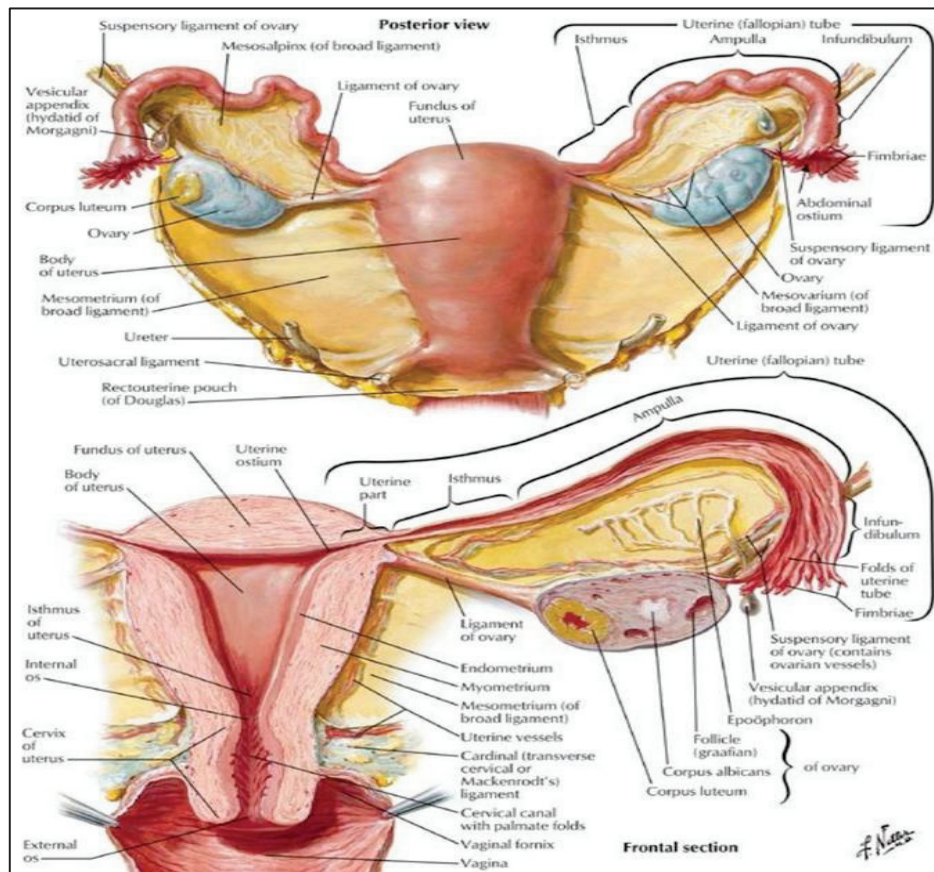


Illustration 2: Utérus, vue et coupe coronale, in Netter's Atlas Of Human Anatomy (5th Ed.)

2) **Histologie utérine normale**

a) Col utérin :

Le col utérin est composé de 2 parties, histologiquement différentes, l'exocol (partie extériorisée visible) et l'endocol (portion internalisée), limités par une zone de transition.

i) Exocol :

L'exocol correspond à la partie visible du col utérin, dans la partie supérieure du vagin. Son revêtement cellulaire est un épithélium malpighien stratifié, non kératinisé, en continuité avec l'épithélium vaginal. Il est centré par l'orifice externe.

ii) Endocol :

L'endocol correspond à la partie interne du col utérin, reliant l'orifice externe à l'isthme utérin. Son épithélium est glandulaire, bordé de cellules cylindriques hautes mucosécrétantes. Il s'invagine dans son chorion pour former les glandes endocervicales (cryptes endocervicales).

iii) Zone de transition :

La zone de transition entre ces 2 épithéliums, appelée zone de jonction, se situe immédiatement en arrière et en profondeur de l'orifice externe. Mais sous l'effet de facteurs hormonaux pendant la période génitale, elle va s'éverser vers l'exocol. C'est cette zone de transition qui est la plus fréquemment atteinte de métaplasie, avec remplacement de l'épithélium glandulaire par de l'épithélium stratifié. Elle est le siège préférentiel des lésions cancéreuses du col utérin.

b) Utérus :

Le corps de l'utérus est composé d'une muqueuse (l'endomètre), d'une musculuse (le myomètre) et est tapissé d'une séreuse péritonéale.

i) Endomètre :

L'endomètre est un tissu épithélial glandulaire divisé en trois couches distinctes. La couche superficielle, mince, et la couche intermédiaire, plus épaisse et reposant sur un stroma spongieux, constituent la couche dite fonctionnelle de l'endomètre, siège des variations hormonales menstruelles et expulsées par les menstruations. La couche basale plus profonde, au contact du myomètre, est la moins variable selon le temps du cycle et n'est pas expulsée par les menstruations. Après la ménopause et la chute de l'imprégnation oestrogénique, les couches superficielles et intermédiaires vont involuer, l'endomètre devenant atrophique. Les cellules glandulaires vont se raréfier, vont moins proliférer et vont voir leur sécrétions diminuer.

ii) Myomètre :

Le myomètre est constitué de 3 feuillets musculaires lisses reposant sur un tissu conjonctif dense. Ces feuillets sont organisés par la direction et le sens des fibres musculaires lisses (longitudinale et circulaire interne, plexiforme moyenne, longitudinale et transverse externe). Le myomètre représente la principale composante du corps utérin, mesurant une épaisseur de 11 à 13 mm sur les 15 mm habituels d'épaisseur de la paroi utérine. Comme l'endomètre, il s'atrophie à la ménopause.

c) Paramètres :

Les paramètres sont les tissus cellulo-fibreux liant l'utérus aux parois pelviennes latérales. Ils sont traversés par les vaisseaux vaginaux et utérins ainsi que par les uretères. Ils font suite à la portion inférieure des ligaments larges. Ils s'étendent vers le bas pour former le para-cervix et le para-vagin.

B) Carcinomes du Col Utérin :

Les cancers du col de l'utérus sont développés aux dépens le plus souvent de la zone de jonction, et font suite à une métaplasie du tissu glandulaire en tissu épithélial malpighien. Ils peuvent néanmoins se développer à partir de l'exocol ou de l'endocol. Ce sont principalement des carcinomes épidermoïdes. Le processus carcinogénique est continu, avec développement de métaplasies (transformations d'un tissu normal en un autre tissu, sans caractère de dégénérescence), puis apparaissent ensuite des zones de dysplasies, avec apparition d'atypies cellulaires plus ou moins importantes, sans caractère de malignité. Ces cellules dysplasiques peuvent dégénérer ensuite en cellules cancéreuses, formant d'abord un cancer in-situ (limité au tissu épithélial, sans envahissement du tissu sous-jacent) puis réalisant finalement un cancer infiltrant. L'envahissement est d'abord local, aux autres structures utéro-vaginales, puis régional avec propagation au tissu lymphatique avec métastases ganglionnaires, ou à distance avec métastases viscérales.

1) Epidémiologie :

En France, l'incidence cumulée des cancers du col et du corps de l'utérus était de 10 303 cas sur l'année 2012 soit un total de 6,7 % des cancers chez la femme, dont 7275 cas de cancers du corps et 3028 cas de cancers du col utérin. La mortalité cumulée était 3127 cas, 2025 imputables aux cancers du corps et 1102 aux cancers du col utérin(1,2).

Depuis les années 1980, l'incidence et la mortalité liées au cancer du col utérin sont en baisse, passant respectivement de 15 à 6.7 nouveaux cas annuels pour 100 000 femmes et de 5 à 1,8

décès annuels pour 100 000 femmes des années 1980 à 2012. Cette réduction du risque de développer un cancer du col de l'utérus ou d'en décéder est principalement liée à la politique de dépistage des lésions précancéreuses. Cette tendance est commune à l'ensemble des pays développés ayant mis en place ces politiques de dépistage. A l'inverse, les pays en voie de développement sans politique de dépistage voient une augmentation de l'incidence et de la mortalité par cancers cervico-utérins

a) Facteurs de risque :

i) Papillomavirus humain:

Le principal facteur de risque de développer un cancer du col est l'infection par un virus appartenant à la famille du virus du papillome humain (HPV) (3–6). Cette infection est causée par un contact direct (habituellement d'origine sexuelle). Ces virus HPV sont très fréquents dans la population générale, et l'infection génitale est donc elle aussi fréquente. Dans la majorité des cas, l'infection guérit sans causer de symptômes ou entraîner de séquelles. Cependant, si l'infection ne guérit pas et rentre en phase chronique, elle peut être responsable de lésions persistantes de l'épithélium cervical, favorisant l'apparition de lésions précancéreuses qui peuvent évoluer en véritable cancer invasif. Certains sous types d'HPV (notamment les sérotypes 16 et 18) sont plus à risques car sont associés à un caractère oncogénique marqué. Ce caractère oncogénique est lié à 2 protéines oncogéniques (E6 et E7), qui vont inhiber les protéines p53 et rB, qui sont des régulateurs négatifs du cycle cellulaire. Cela se traduit in-vitro par une augmentation de l'instabilité chromosomique. En dehors du col utérin, les virus HPV sont impliqués dans la carcinogénèse des cancers du canal anal, du vagin, de la vulve et de la verge. Ils sont impliqués, par un mécanisme d'action similaire, dans les cancers des voies aérodigestives supérieures.

ii) Activité sexuelle :

La multiplicité des partenaires, les rapports sexuels non protégés sont des facteurs de risque d'infection à HPV et donc de cancer du col utérin. Un jeune âge lors de l'infection à HPV est aussi un facteur de risque de développer des lésions cancéreuses (zone de jonction exocol-endocol immature). L'ensemble de ces facteurs permet de considérer le cancer du col utérin comme une infection sexuellement transmissible.

iii) Tabac :

L'interaction entre tabagisme et cancer du col utérin a été démontrée à de nombreuses reprises (7,8). Notamment, il aggrave le risque de chronicisation d'une infection par un virus HPV et le développement de lésions dysplasiques (y compris en l'absence d'HPV).

iv) Autres facteurs :

D'autres facteurs sont retrouvés, comme l'immunodépression, la multiparité et l'imprégnation hormonale par contraceptifs oraux. Les antécédents familiaux de cancers du col ou d'antécédents personnels d'autre IST ont aussi été évoqués comme potentiels facteurs de risque. Par ailleurs, le diéthylstilbestrol utilisé jusque dans les années 70 est un facteur de risque important d'un type particulier de cancer du col (cancer à cellules claires) chez les filles des patientes ayant reçu ce traitement.

b) Dépistage:

Le cancer du col utérin fait l'objet d'une campagne de dépistage individuel par test cytologique : le frottis cervico-utérin (9,10). Il est réalisé en complément d'un examen gynécologique habituel. Il est recommandé chez les femmes âgées de 25 à 65 ans, réalisé tous les 3 ans, après 2 frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle. Le taux de couverture de ce dépistage a été estimé à 58% en 2007-2009, diminuant à moins de 50% après 50 ans. Seulement 8% des femmes concernées par le dépistage ont un suivi adéquat, conforme aux recommandations de l'HAS (10). La recherche précoce d'infection HPV n'est pas recommandée en première intention dans la population générale, mais peut être proposé à des patients sélectionnés. La vaccination anti HPV oncogène (bi ou tétravalente) ne protégeant que partiellement du risque de développer un cancer invasif, le dépistage reste indiqué chez les patientes vaccinées.

c) Prévention :

En dehors des campagnes de dépistage qui vont prévenir le risque de survenue de cancer du col en permettant de détecter et traiter les lésions précancéreuses, la principale mesure préventive des cancers cervico-utérins est la prévention de l'infection génitale à HPV.

L'utilisation de préservatifs permet de réduire le risque d'infection à HPV ou d'autre MST. La protection offerte par le préservatif n'est pas complète, car un contact sans pénétration peut être suffisant pour transmettre le virus (11).

La vaccination anti-HPV représente l'autre branche du programme de prévention. Deux vaccins sont commercialisés en France. Le premier vaccin, (Gardasil®), a été mis sur le marché en 2006. C'est un vaccin quadrivalent qui protège contre les HPV de génotypes 16 et 18, potentiellement cancérogènes, et contre les HPV de type 6 et 11, non cancérogènes mais à l'origine du développement de lésions bénignes dites « condylomes » (ou verrues génitales). Le second (Cervarix®), mis sur le marché en 2007, est bivalent et protège contre les HPV de génotypes 16 et 18. La vaccination doit se faire avant la primo infection par HPV.

La vaccination est recommandée pour toutes les jeunes filles de l'âge de 11 à 14 ans. Un rattrapage vaccinal reste possible jusqu'à 19 ans(12). L'impact de la vaccination sur l'incidence ne peut être pour l'instant que modélisée, et une couverture vaccinale de 80% de la population féminine à l'âge de 14 ans permettrait de diminuer de 72% l'incidence annuelle (13).

2) Diagnostic :

Le premier signe d'appel de ces cancers est souvent lié à l'extension locale de la tumeur cervico-utérine (saignements, pesanteur pelvienne, dyspareunie) ou à l'envahissement des organes de voisinage (constipation par envahissement rectal, cystite et rectorragies par envahissement vésical), souvent dans un contexte de signes généraux aspécifiques (fièvre, asthénie, amaigrissement). Cette présentation clinique est devenue plus rare depuis le dépistage systématique par frottis, qui permet le diagnostic précoce à un stade infra-clinique asymptomatique.

La confirmation du diagnostic se doit d'être histologique, avec une biopsie du col pouvant parfois être réalisée par conisation diagnostique. Le bilan d'extension cherche à préciser l'atteinte locorégionale et à distance (14). Le bilan est d'abord clinique, le toucher vaginal permettant d'apprécier l'atteinte cervicale et l'éventuelle extension au vagin. Associé au toucher rectal, il permet de mettre en évidence un envahissement des paramètres.

L'IRM est l'examen complémentaire de référence, permettant de préciser notamment l'atteinte locale et l'extension aux structures avoisinantes. Il permet aussi une analyse du statut ganglionnaire pelvien (15). Le scanner injecté ou la TEP-TDM, étant moins performant que l'IRM pour l'évaluation de l'extension locale, peuvent être indiqués notamment dans la recherche d'atteinte secondaire à distance (viscérale ou ganglionnaire).

3) Classification :

L'ensemble du bilan réalisé permet de classer les cancers du col selon leur extension locale tumorale (T), locorégionale ganglionnaire (N) et métastatique à distance (M), permettant de réaliser la stadification selon la classification FIGO-TNM (16).

Stade I	Carcinome limité au col
IA	Carcinomes micro-invasifs (profondeur d'invasion ≤ 5 mm et ≤ 7 mm en surface)
IA1	Invasion du stroma ≤ 3 mm et ≤ 7 mm en surface
IA2	Invasion du stroma > 3 mm et ≤ 5 mm et ≤ 7 mm en surface
IB	Tumeur cliniquement visible limitée au col ou préclinique > IA2
IB1	Tumeur de taille ≤ 4 cm dans son plus grand axe
IB2	Tumeur de taille > 4 cm dans son plus grand axe
Stade II	Carcinome s'étendant au-delà de l'utérus mais sans atteinte des parois pelviennes et/ou du tiers inférieur du vagin
IIA	Extension vaginale sans atteinte des paramètres
IIA1	Tumeur de taille ≤ 4 cm dans son plus grand axe
IIA2	Tumeur de taille > 4 cm dans son plus grand axe
IIB	Envahissement d'au moins un paramètre
Stade III	Extension à la paroi pelvienne et/ou tiers inférieur du vagin et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
IIIA	Extension au tiers inférieur du vagin sans atteinte de la paroi pelvienne
IIIB	Extension jusqu'à la paroi pelvienne et/ou responsable d'une hydronéphrose ou d'un rein muet
Stade IV	Extension au-delà du pelvis ou à la muqueuse vésicale ou rectale (prouvée histologiquement)
IVA	Atteinte de la vessie ou du rectum
IVB	Métastase à distance

Tableau récapitulatif 1 : Classification FIGO

FIGO-Classification-Carcinoma-of-the-**Classification FIGO - Cancer du col de l'utérus**

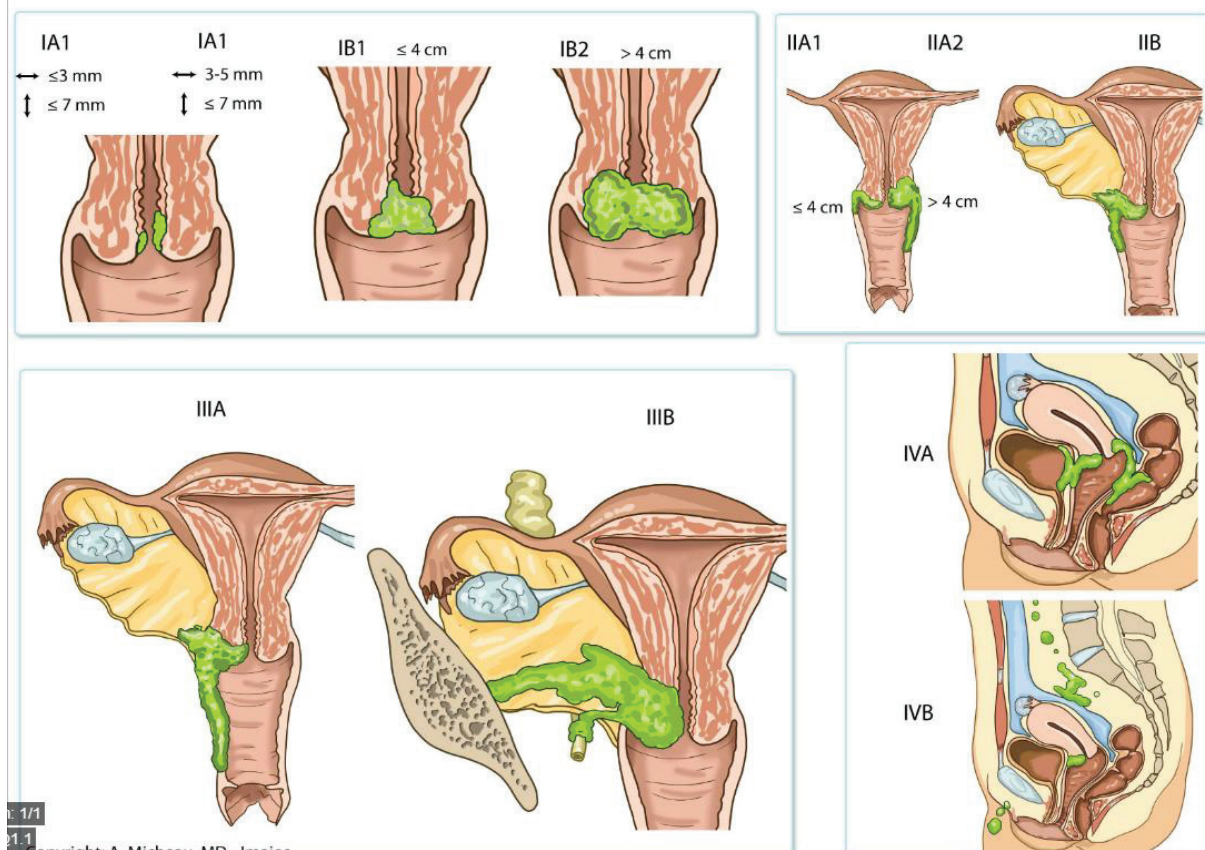


Schéma : 1 : Classification FIGO, © A.Micheau, MD & IMAIOS

C) Prise en charge thérapeutique :

Elle dépend de l'extension tumorale, de l'état général de la patiente et d'un éventuel désir de grossesse (14,17). Très schématiquement, la chirurgie est le traitement de choix des formes localisées (IA1, IA2 et IB1), avec parfois nécessité d'une radiothérapie ganglionnaire ou de la cicatrice vaginale en post-opératoire. La prise en charge des formes localement avancées est plus complexe. Elle peut faire intervenir :

- la chirurgie ganglionnaire lombo-aortique à visée diagnostique,
- la chirurgie d'exérèse tumorale et ganglionnaire pelvienne,
- la radiothérapie (externe ou curiethérapie)
- la chimiothérapie.

Pour les stades IB1, le traitement peut être une chirurgie seule ou précédée d'une curiethérapie préopératoire (18), la radiochimiothérapie pouvant être proposée en cas d'impossibilité ou de refus de la chirurgie.

Pour les stades IB2 à IVA, le traitement initial est la radiochimiothérapie concomitante suivie d'une curiethérapie utérovaginale de complément. La chirurgie de complément n'est pas systématique, elle peut être proposée aux patientes présentant des reliquats tumoraux actifs en fin de traitement ou en cas de récurrence.

Les stades métastatiques (IVB) sont redevables d'un traitement médical par chimiothérapie première. La chirurgie ou la radiothérapie peuvent être discutée au cas par cas, à visée palliative (radiothérapie hémostatique, chirurgie de dérivation en cas d'occlusion intestinale...) ou à visée plus curative dans les situations oligo-métastatiques.

1) Chirurgie :

La chirurgie des cancers de col repose sur l'hystérectomie. Les premières ont été publiées par Clark et Reis en 1895, les premières hystérectomies élargies ont été publiées par Wertheim en 1912.

La chirurgie minimale est la conisation (ablation de la partie inférieure du col utérin). Elle est indiquée à visée diagnostique, mais peut être thérapeutique dans les stades IA1 voire IA2, en cas de résection complète et en l'absence de facteurs de mauvais pronostic chez les patientes préférant un traitement conservateur.

Une trachélectomie peut être proposée chez les patientes présentant un cancer de stade IA2, non réséqués complètement par la conisation, dans une optique de préservation de l'organe. Elle consiste en l'ablation totale du col utérin, et peut être élargie à la partie supérieure du vagin, aux paramètres et aux ganglions lymphatiques pelviens.

L'hystérectomie à proprement parler consiste en l'ablation de l'utérus. Elle se réalise par voie abdomino-pelvienne potentiellement associée à une voie basse via le vagin. L'abord chirurgical peut-être à ciel ouvert (chirurgie par laparotomie) ou par abord mini-invasif (coelioscopie, laparoscopie). L'exploration de la cavité abdominale permet de réaliser un dernier bilan d'extension locorégional, ainsi que l'exérèse ganglionnaire.

La chirurgie à visée curative se doit d'emporter toute la tumeur macroscopique ainsi que l'envahissement tumoral microscopique. Une hystérectomie simple emporte l'utérus (corps et col) ainsi que les trompes et les ovaires. Il existe 3 classifications des hystérectomies élargies (au paracervix et aux paramètres), les classifications de Piver et de l'EORTC (qui sont similaires) ou de Querleu-Morrow (19–21).

L'approche chirurgicale des ganglions a évolué avec le développement des techniques de ganglion sentinelle pour le col utérin(22–25). Ces techniques sont performantes (notamment en cas de détection bilatérale) et sont amenées à se développer dans le cadre de stratégies mini-invasives pour les cancers peu avancés (stades IA et IB1) afin de limiter les lymphadenectomies systématiques tout en permettant une évaluation correcte du statut ganglionnaire. A l'inverse, dans les stades avancés, il y a la possibilité de réaliser une chirurgie d'évaluation ganglionnaire para-aortique première, en raison d'une possibilité faible mais réelle de drainage lymphatique direct en lombo-aortique(26).

Classification de Piver / EORTC		Classification de Querleu-Morrow	
I	Hystérectomie extra fasciale	A	Résection minimale du paracervix, à mi-distance du col et des uretères
II	Section du paramètre à l'aplomb de l'uretère dont la dissection est limitée, colpectomie du tiers supérieur du vagin	B1/ B2	Section du paracervix au niveau des uretères (B1), +/- associée à une lymphadenectomie (B2)
III	Exérèse large du paramètre au plus près de la paroi pelvienne ; colpectomie de la moitié supérieure du vagin	C1/ C2	Section du paracervix à la paroi pelvienne, avec (C1) ou sans (C2) préservation nerveuse.
IV	Dissection complète de l'uretère jusqu'à pénétration vésicale ; colpectomie des trois quarts		
V	Exentération partielle (résection urétérale ou vésicale partielle)	D	Résection étendue latérale (exentération partielle)

Tableau récapitulatif 2: Classifications de Piver, de l'EORTC et de Querleu-Morrow, simplifiées

2) **Chimiothérapie :**

Les stratégies de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante seule n'ont pas montré de bénéfice suffisant pour justifier de leur utilisation. Néanmoins, l'association chimiothérapie et radiothérapie est supérieure à la radiothérapie exclusive(27–38) pour le traitement exclusif des formes localement avancées ou en traitement adjuvant des formes précoces opérées, permettant un gain de survie de 6% à 5 ans, ainsi qu'une amélioration du contrôle local et de la survie sans progression de la maladie. Ces associations augmentent les toxicités digestives et hématologiques, les protocoles à base de sel de platine étant aussi pourvoyeurs de toxicités rénales. La principale molécule utilisée est le CISPLATINE, le schéma étant une dose hebdomadaire de 40 mg/m².

Dans les formes métastatiques, le traitement de première ligne repose sur un doublet basé sur un sel de platine associé soit au TOPOTECAN ou au PACLITAXEL. La place du BEVACIZUMAB est encore à préciser, mais les résultats de l'essai GOG-0240, où le BEVACIZUMAB était associé au doublet platine + PACLITAXEL, montrent une augmentation significative de la survie médiane de 13 à 17 mois (39). Sur les bases de cet essai, le BEVACIZUMAB a obtenu les autorisations de mise sur le marché américain par la FDA. L'AMM européenne a été délivrée par l'EMA en mai 2015.

D) **Radiothérapie:**

La radiothérapie peut être délivrée par voie externe (radiothérapie externe) ou par voie interne avec application de sources radioactives dans le volume cible (curiethérapie).

1) **Indications :**

i) Radiothérapie exclusive :

La radiothérapie, seule ou associée à la chimiothérapie est indiquée dans la prise en charge initiale des cancers du col stade IB2 et plus, avec irradiation utérine et ganglionnaire. En cas de stade IB1 avec facteurs de risque de récurrence locale (emboles tumorales, grade ou histologie à risque élevé ou taille supérieure à 2 cm), une curiethérapie préopératoire peut-être réalisée.

ii) Radiothérapie adjuvante post-opératoire:

Pour tous les cancers du col opérés, quel que soit le stade, la présence d'une atteinte ganglionnaire prouvée en post-opératoire, l'extension paramétriale ou l'exérèse incomplète sont des arguments forts pour réaliser un traitement adjuvant par radiochimiothérapie pelvienne et parfois lombo-aortique. Le grade, le type histologique et la présence d'emboles

sont d'autres éléments poussant à proposer une radiothérapie adjuvante. Selon les situations, tout ou partie de cette radiothérapie peut être réalisée par curiethérapie.

b) Volumes cibles :

Le volume cible macroscopique (GTV) correspond à l'ensemble de la maladie tumorale perceptible cliniquement ou sur les examens d'imagerie complémentaire.

Le volume cible microscopique (CTV) correspond à l'ensemble des tissus susceptibles de présenter une infiltration tumorale (40,41). La définition de ce volume cible repose sur l'ensemble du bilan pré thérapeutique clinique, paraclinique et éventuellement chirurgical. Il inclut, en plus du GTV, les tissus environnants le col utérin (le paracervix, le corps utérin, les annexes, les paramètres, le bord supérieur du vagin) et les ganglions lymphatiques potentiellement envahis.

Les relais ganglionnaires concernés sont les ganglions obturateurs, iliaques externes, internes et iliaques communs inférieurs en l'absence d'envahissement ganglionnaire visible. L'extension aux ganglions iliaques primitifs supérieurs et lombo-aortiques est possible en cas de métastase ganglionnaire.

En situation post-opératoire adjuvante, le volume cible comprend toute la zone initialement atteinte, en tenant compte des marges sur pièce opératoire.

Le volume cible prévisionnel (PTV) correspond au CTV auquel une marge est rajoutée. Cette marge permet de tenir compte des incertitudes liées aux mouvements internes des organes entre les séances (interfractions) ou pendant la séance en elle-même (intrafractions) et aux incertitudes du repositionnement de la patiente.

La précision du repositionnement dépend du système de contention et des moyens de vérification utilisé. Les mouvements internes sont influencés par le remplissage des organes voisins (vessie, rectum, sigmoïde, anses digestives).

On peut individualiser d'une part le volume cible tumoral (tumeur du col et CTV s'y rapportant) et d'autre part le volume cible ganglionnaire (CTV ganglionnaire uniquement) et y appliquer des marges différentes (le tissu ganglionnaire étant moins mobile).

2) **Radiothérapie externe :**

La radiothérapie externe moderne se fait par des accélérateurs linéaires délivrant des photons de haute énergie (de 6 à 25 MV).

La patiente est positionnée en décubitus dorsal, avec une contention adaptée (mains au-dessus de la tête ou sur le thorax, bassin en rotation neutre, genoux surélevés par un billot, repose-pieds pour les chevilles). La balistique comprend au moins 4 faisceaux dits « en boîte » (2

faisceaux opposés, antérieur et postérieur, et 2 faisceaux opposés, latéral droit et latéral gauche). Des balistiques plus complexes sont utilisées en RCMI, utilisant 5, 7 voire 9 faisceaux répartis uniformément, ou des faisceaux rotationnels (arcs) ou hélicoïdaux.

Les systèmes de contention habituellement utilisés comprennent une cale ou un billot pour surélever légèrement et maintenir stables les genoux, parfois associés à des matelas souples, des matelas coques ou thermoformés. Il est possible d'utiliser un repose-pieds solidaire ou séparé du cale-genoux. Des systèmes de compression abdominale peuvent être utilisés et sont réputés permettre de diminuer la dose reçue par l'intestin grêle mais peuvent être difficilement supportés (42).

a) Planification en 2 dimensions :

Elle correspond à la balistique historique, sans scanner dosimétrique. Les limites des 4 champs en boîte étaient définies grâce à des repères osseux visibles sur radiographies standard ou après simulation.

La limite inférieure dépend de l'infiltration cliniquement visible, le vagin étant visualisé grâce à du matériel radio opaque positionné en intra-vaginal. Cette limite inférieure doit permettre de traiter le tiers supérieur du vagin, et pouvait être positionnée jusqu'à la vulve en cas d'extension vaginale importante.

La limite supérieure dépend de l'extension ganglionnaire. Une limite située en regard de l'interligne L5-S1 permet de traiter les ganglions pelviens. Une irradiation des ganglions iliaques communs nécessite une limite relevée à hauteur de L4-L5. L'irradiation lombo-aortique implique une irradiation avec une limite supérieure à hauteur de T12-L1.

La limite antérieure du champ se projette à mi épaisseur de la symphyse pubienne.

La limite postérieure dépend de l'infiltration de voisinage. S'il existe une extension dans les paramètres ou les ligaments utéro-sacrés, la limite doit être positionnée en arrière du sacrum pour assurer une bonne couverture. Sinon, la limite est positionnée plus antérieurement, à mi-sacrum.

Les limites latérales du champ sont positionnées de manière à épargner partiellement les têtes fémorales tout en assurant une bonne couverture du pelvis.

Des caches sont ensuite utilisés pour limiter l'exposition des tissus sains.

b) Radiothérapie conformationnelle 3 dimensions :

La radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) a été rendu possible avec l'avènement des scanners dosimétriques. La réalisation d'un scanner pré-thérapeutique, en position de traitement avec les contentions idoines, permet l'identification des structures cibles et à risque afin de conformer le champ de traitement à la réalité du patient (au moment du scanner).

La délinéation du GTV et du CTV est aidée par la réalisation de fusion d'images IRM ou TEP avec le scanner dosimétrique. Le PTV est ensuite construit avec les marges nécessaires. La balistique employée se rapproche de la planification en 2D (mêmes angulations de faisceaux), mais les limites de champs sont conformées aux PTV grâce à un collimateur multi-lames, qui positionnera les lames de façon à ouvrir le faisceau en regard uniquement du PTV, limitant l'exposition des tissus sains encore plus qu'en technique 2D.

La distribution de dose est ensuite calculée à l'aide d'algorithmes spécifiques modélisant le trajet d'un rayonnement de photons et son interaction avec la matière. Les algorithmes les plus poussés prennent en compte les hétérogénéités des tissus traversés, et peuvent simuler les interactions aléatoires avec la matière. A la fin de la planification, la dose reçue par l'ensemble des organes est enregistrée sous forme d'un histogramme dose-volume (HDV).

c) Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité :

Ces techniques récentes permettent de moduler l'émission du faisceau afin que la répartition de dose ne soit plus homogène dans le faisceau (modulation de la fluence). Cela permet de « dessiner » des courbes isodoses concaves afin de les adapter aux volumes cibles en préservant les tissus sains. Cette modulation de la fluence peut être obtenue en faisant varier les positions des lames du MLC. En RCMI « step and shoot » (ou « field in field », champ dans le champ), chaque faisceau est divisé en de multiples sous faisceaux avec différentes positions de lames, alors qu'en RCMI « sliding window » les lames du MLC vont bouger pendant l'émission du faisceau. Comparativement à la RC3D, la RCMI est un traitement plus conformé (moins de dose reçue par les organes sains) tout en maintenant une couverture optimale.

En radiothérapie conformationnelle, la planification est dite directe. Elle consiste à positionner les faisceaux et les adapter manuellement pour avoir une distribution de dose voulue aux organes cibles ou à risque. La complexité des techniques de RCMI impose une planification dite « inverse », où le physicien va indiquer au logiciel de planification (TPS) les objectifs dosimétriques à atteindre. C'est le logiciel de planification qui va chercher à moduler les fluences des faisceaux pour tenir les objectifs qui lui ont été indiqués en se servant d'un algorithme mathématique dédié.

Le rôle du physicien est d'indiquer au logiciel les priorités des différents objectifs, et si nécessaire de réaliser des compromis pour permettre une planification efficace. Certains algorithmes sont capables d'adapter aussi le nombre, l'angulation et l'énergie des faisceaux pour remplir les objectifs, alors que certains nécessitent une intervention manuelle pour ces paramètres. Cet algorithme va procéder par essais et répétitions, en tendant vers la solution remplissant au mieux les contraintes qui lui sont imposées. La complexité des modifications possibles et le nombre d'essais nécessaires pour obtenir une dosimétrie correcte ne sont pas compatibles avec les procédés de planification directe. D'autre part, la complexité des

traitements nécessite des contrôles spécifiques (les flux d'optimisation et de contrôle en RCMI sont résumés dans le diagramme 1, cf. infra).

d) Radiothérapie rotationnelle modulée et radiothérapie hélicoïdale :

Ces techniques sont des évolutions de la RCMI à faisceaux statiques. En radiothérapie rotationnelle modulée (RAPID'ARC® et VMAT®), le traitement n'est plus délivré par des faisceaux fixes mais par un faisceau mobile en rotation, le bras de l'accélérateur tournant autour du patient pendant l'émission du faisceau. Après conformation du champ au volume cible, la modulation de la fluence se fait en faisant varier les positions de lames pendant l'émission du faisceau (comme en RCMI « sliding window »), en variant le débit de dose et la vitesse de rotation du bras de traitement. La multiplication des points d'entrée sur l'ensemble de la circonférence parcourue par l'arc permet d'améliorer la conformité du traitement par rapport à une RCMI à faisceaux fixes.

Le degré supplémentaire de modulation fait intervenir la translation de la table pendant l'irradiation, de manière similaire à une tomomodensitométrie hélicoïdale. Cette radiothérapie hélicoïdale (TOMOTHERAPY®) permet une modulation et une conformité plus importante du traitement.

e) Validation clinique des techniques modulées

Ces techniques de RCMI, statique, rotationnelle ou hélicoïdale sont des techniques récentes, dont l'évaluation n'est pas terminée. Le bénéfice clinique de la RCMI a été reconnu dans certaines indications, principalement en carcinologie cervico-faciale et pelvienne gynécologique, prostatique et du canal anal (43–49).

Au-delà des indications reconnues pour lesquelles le rationnel clinique a été démontré, de nombreuses études dosimétriques ou cliniques ont montré un intérêt dans la plupart des localisations tumorales.

L'utilisation de techniques hautement conformées impose aussi une précision de traitement importante, car la dose décroît rapidement en dehors du volume cible. Par ailleurs, la multiplication des faisceaux, des points d'entrée et de la dose totale délivrée en techniques modulées entraîne une augmentation du tissu sain irradié à faibles doses (bien que la dose reçue par les organes sains soit diminuée), avec une certaine méconnaissance des effets qu'elles peuvent avoir à très long terme (carcinogéniques notamment)

f) Contrôles de l'irradiation :

Les techniques usuelles de contrôle en routine pour les techniques de RC3D ne suffisent pas pour s'assurer de l'adéquation entre le traitement planifié et le traitement délivré par

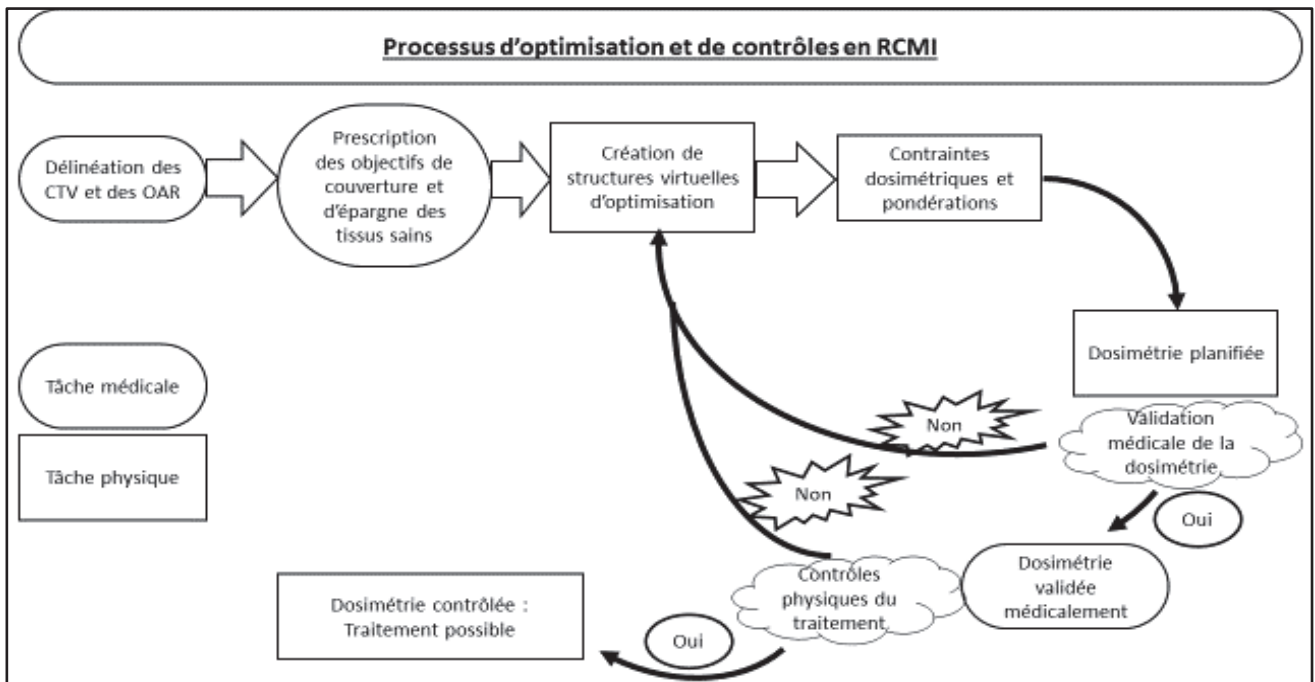
l'accélérateur (50,51). Les contrôles habituels sont les contrôles quotidiens de dose et de géométrie des différents faisceaux de référence et la vérification de la dose en un point des champs de traitement par dosimétrie in-vivo à la première séance. Les paramètres de modulation de fluence (mouvements de lame, variation de débit de dose, rotation de bras et translation de table) ne sont pas explorés par ces contrôles habituels, et sont éminemment variables entre les plans de traitement. Ils imposent une vérification du plan préalable à tout traitement. L'objectif est de vérifier la capacité de la chaîne de traitement dans son ensemble à délivrer la dose planifiée pour le patient. Les flux d'optimisation et de contrôle en RCMI sont résumés dans le diagramme 1.

Deux moyens de mesures sont possibles :

1°) Les fluences des faisceaux associées au plan de traitement calculé pour le patient sont appliquées à un fantôme préalablement scanné. Les distributions de dose recalculées seront alors vérifiées expérimentalement dans ce même fantôme par films, détecteurs ou gels dosimétriques. Selon le type de fantôme utilisé, les mesures sont faites en 2D (fantôme plan) ou en 3D (fantômes cylindriques, octogonaux ou « anatomiques »).

2°) Les fluences des faisceaux associées au plan de traitement calculé pour le patient sont appliquées au système d'imagerie portale. La distribution de dose au niveau du détecteur embarqué (EPID) est calculée à l'aide d'un module spécifique. Les distributions de dose calculées sont comparées aux distributions de dose mesurées par l'EPID préalablement étalonné.

La comparaison des plans planifiés et délivrés se fait point par point. Un index (γ -index) est calculé, permettant de juger de l'adéquation des plans. Si les objectifs de qualité et de sécurité prédéfinis ne sont pas atteints, il est nécessaire de réoptimiser le plan de traitement puis le reconstruire, jusqu'à concordance suffisante entre le calcul et la mesure.



3) **Radiothérapie guidée par l'image :**

Les appareils d'imagerie embarquée permettent une vérification de la position du patient basée sur l'anatomie interne et non plus sur de seuls repères cutanés. L'image acquise peut être plane, en 2 dimensions (comme une radiographie) ou volumique, en 3 dimensions (comme une tomodensitométrie).

a) Imagerie plane :

L'acquisition de ces images peut se faire avec l'appareil de traitement et un récepteur dédié (EPID) positionné face à la tête de traitement (imagerie MV, utilisant le faisceau de traitement brut ou dégradé pour délivrer moins de dose). Cette technique est simple et permet une visualisation de l'anatomie osseuse du patient.

Pour permettre un recalage dans l'espace avec images planes, il est nécessaire de réaliser 2 incidences orthogonales afin de pouvoir appliquer les décalages dans les 3 dimensions. Les images obtenues sont comparées (« matching ») aux images reconstruites à partir du scanner dosimétrique (DRR, « digitally reconstructed radiographs »), permettant de mettre le patient au plus près de la position de traitement. Néanmoins, ces images ne permettent qu'un contraste moyen, et la répétition de ces images par faisceau MV va induire une surexposition des patients, devant être prise en compte au moment de la planification.

Il est possible d'utiliser des systèmes d'imagerie kV, de faible énergie, proches de ceux employés en radiologie conventionnelle. Ces systèmes, moins irradiant, ont comme autre

avantage un meilleur contraste. Ils peuvent être associés à l'accélérateur (OBI), ou déportés et fixés à la salle de traitement (EXACTRAC® ou système d'imagerie du CyberKnife®). Un système embarqué à l'avantage de pouvoir réaliser des images dans de nombreuses positions de bras, mais certaines positions du patient (très décalé latéralement ou avec une rotation de table importante) peuvent empêcher la réalisation de certaines incidences. Les systèmes déportés indépendants ne sont pas tributaires de la position du patient, mais sont fixes et ne peuvent réaliser que 2 incidences orthogonales, obliques, qui ne correspondent pas aux incidences les plus fréquemment rencontrées (antéro-postérieures et latérales), et sont donc d'analyse plus difficile.

b) Imagerie volumique :

Les techniques orthogonales ne permettent que la visualisation de l'anatomie osseuse du patient. Lorsque le volume cible est mobile par rapport au squelette, la précision du traitement pourrait être augmentée par la visualisation des différents tissus internes afin de permettre un recalage centré sur le volume cible identifié (recalage sur tissu mou). Cette visualisation peut être directe grâce aux imageries volumiques, ou indirectes après implantation de marqueurs radio-opaques dans ou à proximité du volume cible (fiduciaires).

L'imagerie volumique nécessite un système d'imagerie kV ou MV embarqué sur l'appareil de traitement. Une acquisition est faite pendant la rotation du bras de traitement (ou de l'imageur embarqué), permettant l'acquisition de multiples incidences qui seront reconstruites en une seule série d'images volumiques, selon une méthode proche des tomodensitométries séquentielles. Lorsqu'on utilise un faisceau conique (faisceau natif des appareils de traitement ou d'imagerie), on emploie le terme de « ConeBeam Computed Tomography » (CBCT). La particularité des appareils de radiothérapie hélicoïdale et de pouvoir réaliser une acquisition non plus séquentielle mais hélicoïdale, utilisant un faisceau MV dit « en éventail » pour réaliser un « FanBeam Computed Tomography » (MVCT). Ces CBCT et MVCT permettent une analyse du patient similaire à celle d'une tomodensitométrie diagnostique, avec néanmoins des qualités d'image et de contraste moindres en raison des contraintes techniques, mais qui restent suffisantes pour un recalage sur tissu mou.

c) Fiduciaires :

L'implantation de fiduciaires est une autre solution, qui permet un recalage sur tissu mou indirect, sans visualisation du volume cible. Ils sont implantés avant le scanner dosimétrique, et apparaissent sur les DRR qui en découlent. Ils sont repérés sur les clichés réalisés avant traitement, et servent de points de repère pour le recalage. Ils sont fréquemment employés en radiothérapie prostatique (52,53) et pulmonaire (54,55), mais peuvent être employés dans toutes les localisations nécessitant un suivi précis de la cible. Ils ont comme inconvénients de nécessiter une procédure invasive pouvant donner lieu à des complications parfois sévères. De plus, la position de ces fiduciaires peut varier dans le temps, certains peuvent même se

désolidariser et migrer parfois de manière importante par rapport au site initial d'implantation. Malgré ces bémols, l'utilisation de fiduciaires reste une solution efficace de recalage sur tissu mou.

d) Recalage :

Les décalages obtenus après le matching peuvent être des translations ou des rotations. Les translations peuvent être réalisées par la totalité des tables modernes de radiothérapie, mais les rotations sont plus difficiles. La plupart des tables de radiothérapie ne permettent qu'un mouvement de lacet (rotation de table selon un axe vertical), les mouvements de roulis et de tangage nécessitant une table dite 6D (6 dimensions, soit 3 translations et 3 rotations).

4) Curiethérapie

Le principe général de la curiethérapie est l'application de sources radioactives au plus près ou dans le volume cible. Les isotopes radioactifs sont choisis pour leur production de photons γ de faible énergie et à atténuation rapide, permettant une décroissance rapide de la dose au-delà du volume cible et donc une épargne de tissus sains par rapport à une radiothérapie externe conventionnelle. La curiethérapie tient une place importante depuis longtemps (56) dans la prise en charge des patientes. L'anatomie locale (vaginale et cervicale) se prête bien à une application intracavitaire (sources placées dans le vagin ou à travers l'orifice cervical externe) ou interstitielle (sources placées à l'intérieur des tissus par méthode invasive). Elle est indiquée seule, préalablement à une chirurgie pour les stades IB1, ou en association avec une radiothérapie externe. Les techniques de curiethérapie dépendent des équipes et du matériel disponible.

a) Différents types de curiethérapie

Les sources radioactives utilisées sont des billes de Césium 137, des fils ou des sources ponctuelles d'Iridium 192. Leur nombre, leur taille et leur forme sont adaptés à la longueur et la forme du volume à traiter. Ces sources sont insérées dans des gaines ou des tubes vecteurs, mis en place dans une cavité naturelle (le vagin et l'utérus pour le col-utérin) ou par voie interstitielle invasive.

Le chargement des sources dans le matériel vecteur est habituellement différé par rapport à l'implantation grâce à l'utilisation de projecteurs de sources. Ces projecteurs, blindés, conservent les sources dans la chambre plombée de la patiente. Le matériel vecteur est relié au projecteur de sources par des tubes connecteurs, qui vont permettre le passage des sources du projecteur au matériel vecteur. Ces projecteurs sont commandés à distance, permettant d'améliorer la radioprotection du personnel et de la patiente, en évitant le chargement des sources pendant l'implantation du matériel vecteur.

La première technique utilisée est la technique endocavitaire. Un applicateur vaginal (standard ou moulé à l'anatomie de la patiente) est associé à une sonde utérine, permettant une irradiation du fond de vagin, du col, de la partie inférieure de l'utérus et de la partie la plus proximale des paramètres.

Les techniques interstitielles utilisent des aiguilles vectrices, borgnes à leur extrémité distale qui sont insérées dans le col, le vagin ou les paramètres. Elles sont associées à une sonde utérine, comme pour les techniques endocavitaires. La multiplication des sources permet une optimisation plus importante du traitement qu'en technique endocavitaire, mais ces techniques interstitielles sont plus invasives.

En situation post-opératoire, la curiethérapie est habituellement endocavitaire, utilisant un cylindre vaginal qui permettra de traiter une épaisseur de quelques millimètres de paroi vaginale, sur la partie supérieure du vagin et la cicatrice. Les techniques interstitielles sont possibles, surtout en cas de récurrence locale à distance de la chirurgie.

Dans le cancer du col utérin, la technique la plus souvent utilisée était la curiethérapie endocavitaire utilisant des sources de Césium 137. Un applicateur vaginal (standard ou moulé à l'anatomie de la patiente) était associé à une sonde utérine. Les tubes vecteurs sont reliés au projecteur de sources, permettant un chargement différé.

i) Curiothérapie à bas débit de dose continu :

Historiquement dans le cancer du col utérin, la technique la plus souvent utilisée était la curiethérapie endocavitaire à bas débit de dose continu utilisant des sources de Césium 137. Ces sources de faible débit (inférieur à 1 Gy/h). Ces sources étaient de longueur variable, adaptée aux volumes cibles. La durée du traitement était calculée après réalisation d'une dosimétrie 2D avec radiographies post-implantation (des sources fictives simulant les positions et les longueurs prévues des sources réelles). La patiente était reliée à un projecteur de sources placé dans sa chambre plombée. Pour le traitement, les sources étaient poussées à leur place par le projecteur, et restaient à cette position pendant toute la durée du traitement. La patiente était donc porteuse de sources radioactives en permanence, et le traitement se déroule en hospitalisation de quelques jours en chambre plombée avec consignes de radioprotection. La patiente est porteuse d'un matériel radioactif pendant toute la durée du traitement, qui se réalise au cours d'une hospitalisation en chambre plombée radioprotégée. Ces techniques sont vouées à être remplacées par les techniques à bas débit pulsé ou à haut débit à cause de l'arrêt de la commercialisation (en France) des sources de bas débit continu.

ii) Curiothérapie à bas débit de dose pulsé :

Cette technique, dérivée du bas débit, utilise une source radioactive ponctuelle en Iridium, de débit supérieur (5 à 10 Gy/h). Ce débit de dose plus élevé permet de traiter la patiente par

périodes d'une dizaine de minutes, appelées pulses. Le projecteur de sources va faire passer la source dans le matériel vecteur pendant la durée du pulse, en la faisant progresser pas à pas, dans différents points d'arrêts dans les tubes vecteurs. La source sera automatiquement rentrée dans son projecteur à la fin du pulse de traitement. L'irradiation étant discontinue, la patiente peut recevoir des visites entre les pulses de traitement, mais doit rester hospitalisée en chambre radioprotégée durant tout le traitement. Ces techniques permettent aussi une optimisation plus poussée qu'en bas débit continu, les temps d'arrêts pouvant être pondérés différemment afin de mieux conformer le volume irradié.

iii) Curiethérapie à haut débit de dose :

La source ponctuelle d'Iridium utilisée dans ce cas présente un débit élevé, supérieur à 12 Gy/h et habituellement de l'ordre de 50 à 150 Gy/h. Le traitement ne se fait plus en chambre plombée, la patiente ayant une à deux séances de traitement par jour. Ces séances, pouvant durer de quelques minutes à plus de 30 minutes selon l'activité de la source et la dose souhaitée, sont réalisées dans des salles de traitement similaires aux bunkers de radiothérapie externe. La patiente reste hospitalisée en chambres conventionnelles étant donné la présence de matériel vecteur en place, sauf dans le cas d'applications intra-vaginales qui ne nécessitent pas de laisser le matériel vecteur entre les séances.

b) Planification de la curiethérapie:

La première étape de planification est le choix de la technique d'implantation et du matériel. Ces choix conditionneront les possibilités d'optimisation.

Après implantation, des sources fictives radio-opaques, inertes, sont chargées dans les tubes vecteurs, permettant de repérer les tubes sur les clichés radiologiques ou les scanners dosimétriques.

En cas d'implantation pour curiethérapie endocavitaire exclusive du fond de vagin, une dosimétrie 2D simple, sans scanner dosimétrique est possible. Elle détermine la dose délivrée et le volume de traitement en fonction de l'activité mesurée de la source réelle, de la longueur et de la position des sources fictives sur les clichés radiographiques.

Pour les curiethérapies cervico-utérines, il est possible de réaliser un scanner dosimétrique post-implantation afin d'optimiser la distribution de dose. Comme en radiothérapie externe, on peut réaliser des fusions d'images (notamment IRM) et la délinéation des structures cibles ou à risque. L'optimisation du traitement consiste à faire varier la durée d'arrêt de la source dans les tubes vecteurs pour conformer la distribution de dose au volume cible. En cas d'association avec une radiothérapie externe, la sommation des doses délivrées par les 2 phases de traitement est possible, permettant d'estimer précisément la dose reçue par les organes. (57–63)

5) Dose et étalement :

Lorsque la radiothérapie est délivrée à visée curative exclusive, le traitement de radiothérapie est délivré habituellement en 2 temps. Le premier temps de traitement intéresse l'ensemble des volumes cibles pelviens et ganglionnaires, et a pour objectif de délivrer de 45 à 50 Gy, en fractions de 1,8 à 2 Gy par séance, une séance par jour, 5 jours par semaine. Cette radiothérapie se fait en radiothérapie externe, au minimum en RC3D, au mieux en IMRT (statique, rotationnelle ou hélicoïdale) avec IGRT.

Le deuxième temps de traitement constitue une surimpression des volumes tumoraux initialement envahis, qu'ils soient pelviens (col utérin, tissu péri-cervicaux et paramètres) ou ganglionnaires.

La surimpression centro-pelvienne doit se faire idéalement en curiethérapie, permettant une escalade de dose équivalente à 90 Gy (en fractions de 2Gy), avec des points de surdosage à proximité des cathéters de source.

Lorsque la curiethérapie n'est pas réalisable (envahissement massif des structures de voisinage, contre-indication à l'implantation sous anesthésie générale), une radio-chimiothérapie externe par RCMI avec IGRT aura pour objectif de délivrer une dose cumulée de 66 à 70 Gy sur le volume tumoral pelvien ou ganglionnaire

La surimpression ganglionnaire peut se faire en boost intégré au premier temps de traitement afin de limiter la durée totale d'irradiation et de ne pas retarder la réalisation de la curiethérapie. En effet, l'augmentation de l'étalement du traitement (durée entre le début et la fin du traitement) au-delà de 53 jours est péjorative pour la survie des patientes (64).

6) Toxicité de la radiothérapie :

Les toxicités aiguës (urinaires, digestives et hématologiques) des associations radio-chimiothérapie surviennent dans les 6 mois suivant le traitement (27). L'association d'un sel de platine à la radiothérapie augmente significativement la toxicité, notamment hématologique. Les techniques de RCMI permettent de diminuer la toxicité aiguë, notamment digestive (65). Dans cette étude de l'équipe de Chicago, les patientes ont présenté 60% de toxicité digestive Grade II, 10% de toxicité urinaire grade II, sans présenter de toxicité de grade supérieur. L'équipe indienne du « AIIMS » a rapporté des résultats similaires, avec moins de 25% de toxicité urinaire grade II et 35% de toxicité digestive de grade II ou plus, dont 5% de grade III(66). La toxicité hématologique est dominée par la leucopénie (67,68), et dépend de la dose délivrée à la moelle hématopoïétique pelvienne et du type de chimiothérapie utilisée. L'anémie est un effet secondaire plus rare mais réel de la radiochimiothérapie des cancers du col. C'est un facteur de mauvais pronostic avec un risque d'inefficacité du traitement plus important chez

les patientes anémiées, à cause d'une augmentation de l'hypoxie intratumorale et de la diminution de la radios-sensibilité qui en résulte.

La toxicité tardive de la radiothérapie va affecter les volumes recevant de fortes doses ou des organes irradiés sur un volume important et vont concerner environ 5% des patientes (69). Les complications fonctionnelles vésicales sont la dysurie et la pollakiurie, les atteintes digestives se traduisant plutôt par de la constipation ou des sténoses en cas d'atteintes rectales. Les atteintes de l'intestin grêle, plus rares, entraînent des malabsorptions, des diarrhées ou des sténoses. Dans certains cas favorisés par les fortes doses, des atteintes muqueuses peuvent se traduire par des ulcérations, fistules ou télangiectasies, responsables d'hématuries ou de rectorragies. L'atteinte de la moelle osseuse pelvienne peut être responsable d'hémopathies secondaires, surtout en cas d'associations avec une chimiothérapie, ou de fractures osseuses.

Le risque de développer un second cancer en regard des champs de traitements est aussi augmenté (69,70), mais reste faible (risk-ratio de 1,2 pour les patientes irradiées versus 1,1 pour les patientes non irradiées) mais la proportion relative de sarcomes augmente par rapport aux carcinomes. Les patientes présentant un cancer du col ont un risque plus important de présenter un second cancer lié à l'infection par HPV que la population générale.

Ces données de toxicités tardives sont à relativiser, ayant été obtenues à partir de séries anciennes, et dont les techniques d'irradiation sont parfois éloignées des nouveaux standards. Avec les solutions d'optimisation actuelles, on espère une réduction des toxicités tardives en rapport avec les diminutions des doses reçues par les organes sains.

VII) ETUDE DOSIMETRIQUE DES **PATIENTES TRAITEES PAR RCMi POUR** **CANCER PELVIEN :**

A) Matériel et Méthodes

1) Patientes :

Les 23 patientes devant bénéficier en routine d'une RCMi pour un cancer gynécologique dont le traitement débutait au Centre Azuréen de Cancérologie de Février 2013 à Février 2014 ont été suivies pour cette étude. La radiothérapie était soit adjuvante à une chirurgie d'exérèse complète soit exclusive à visée curative et pouvait être associée si nécessaire à une chimiothérapie concomitante.

2) Scanner dosimétrique :

Lors de la réalisation du scanner dosimétrique, des consignes étaient données aux patientes, leur demandant d'aller aux toilettes (selles et mictions) puis de boire un demi-litre d'eau (soit deux verres) une heure et demie avant le scanner dosimétrique (ou juste avant le départ de leur domicile). Les patientes devaient ensuite répéter ces consignes à l'identique avant les séances effectives de traitement.

La patiente était positionnée en décubitus dorsal, bras sur le thorax. Le bassin était positionné en rotation neutre, les genoux surélevés par un billot adapté préformé, les pieds et chevilles dans un repose-pieds adapté. Une simulation virtuelle était ensuite effectuée avec un isocentre prévisionnel tatoué en regard du volume cible (le col utérin ou le fond de vagin).

3) Planification :

La délinéation des volumes cibles et des organes à risque était réalisée par le radiothérapeute référent du patient, en suivant les recommandations adaptées à la localisation tumorale, avec fusion éventuelle des autres modalités d'imagerie (IRM ou TEP-TDM). En cas de tumeur cervico-utérine en place, le volume cible tumoral incluait l'utérus en totalité (corps et col), le fond de vagin (adapté à un éventuel envahissement), les paramètres et le paracervix. Le volume cible ganglionnaire intéressait les ganglions obturateurs, iliaques internes et externes ainsi que les premiers relais iliaques primitifs. Ces volumes cibles pouvaient être étendus en fonction de l'extension locorégionale. Les organes à risques étaient délinéés dans leur intégralité (vessie,

canal anal, rectum, têtes fémorales, cavité digestive péritonéale). Pour construire les PTV, une marge isotropique de 10mm était rajoutée au CTV tumoral et une marge de 7mm au CTV ganglionnaire afin de tenir compte des incertitudes de repositionnement et de mouvements internes.

4) Optimisation :

La dose prescrite était de 46Gy (23 fractions de 2Gy) dans les PTV tumoraux et ganglionnaires. Les patientes ont été traitées en RCMI « step and shoot » utilisant 5 à 7 faisceaux. Le TPS utilisé pour la planification inverse était le logiciel PINNACLE version 8.0m puis 9.6 en utilisant un algorithme DMPO. L'objectif de couverture du PTV était d'obtenir 100% de la dose prescrite dans 100% du volume, ou, à défaut, 95% de la dose dans 95% du volume. Aucun point ne devait recevoir plus de 107% de la dose prescrite (soit 49,2 Gy). Pour obtenir une dose homogène dans le PTV, une contrainte d'uniformité (« uniform dose ») était rajoutée. Pour les organes à risque, les contraintes prioritaires portaient sur la vessie, le rectum et les têtes fémorales, secondairement sur les structures digestives hors rectum et finalement sur le nombre d'unité moniteurs délivrés. Les tolérances étaient celles recommandées par la SFRO. Ces tolérances étant toujours respectées, l'optimisation a cherché à minimiser les doses reçues par les tissus sains. Selon les cas, une surimpression de certains volumes était réalisée par radiothérapie externe ou curiethérapie, hors du champ de cette étude.

5) Traitement et recalages

Les patientes étaient ensuite traitées de manière quotidienne, sur un accélérateur VARIAN Clinac 2100C. On demandait aux patientes d'appliquer aussi fidèlement que possible les consignes qui leur avaient été données pour le scanner dosimétrique, afin d'assurer au mieux la reproductibilité du traitement.

Lors de chaque séance de traitement, les patientes étaient alignées sur les repères cutanés tatoués à la peau. Une double imagerie kV orthogonale était ensuite réalisée, puis un recalage effectué sur les repères osseux. A la première séance, puis au moins une fois par semaine, un Cone-Beam CT (CBCT) était réalisé après l'application des décalages, et était analysé a posteriori. Ces CBCT pouvaient être réalisés plus régulièrement en cas d'anomalies. Les paramètres des CBCT étaient : 125 kV, 80 mA, rotation sur 360°, avec une matrice de résolution à 384x384 voxels, une épaisseur de coupe de 2,5 mm sur 64 coupes, mise en place d'un demi-filtre, délivrant un CDTI de 7,7 mGy.

6) Analyse des CBCT et analyse dosimétrique

Les CBCT étaient analysés a posteriori, en offline (module « OFFLINE REVIEW » du logiciel ARIA version 11). Les flux de traitement et d'analyses sont présentés dans le diagramme 2

Un recalage sur tissu mou était simulé et enregistré, en se recalant préférentiellement sur la tumeur (GTV) si elle était visible sur le CBCT, ou à défaut sur le col. En situation adjuvante, le recalage se faisait sur le tiers supérieur du vagin et sur la paroi antérieure du rectum. Les translations pouvaient avoir lieu dans les 3 plans de l'espace. Les rotations et bascules de tables n'étaient pas utilisées afin de correspondre à un recalage « théorique » applicable au poste de traitement. Quand des clips chirurgicaux ou des calcifications étaient présents et exploitables, ils ont été utilisés pour améliorer le recalage. N'étaient pas utilisés les clips de curage ganglionnaire ou les calcifications artérielles, car sans correspondance avec le volume cible. Étant donné les dimensions du CBCT, le CTV ganglionnaire était ignoré. Les valeurs de déplacements en translations étaient enregistrées, ainsi que le décalage spatial de l'isocentre résultant des décalages dans les 3 dimensions.

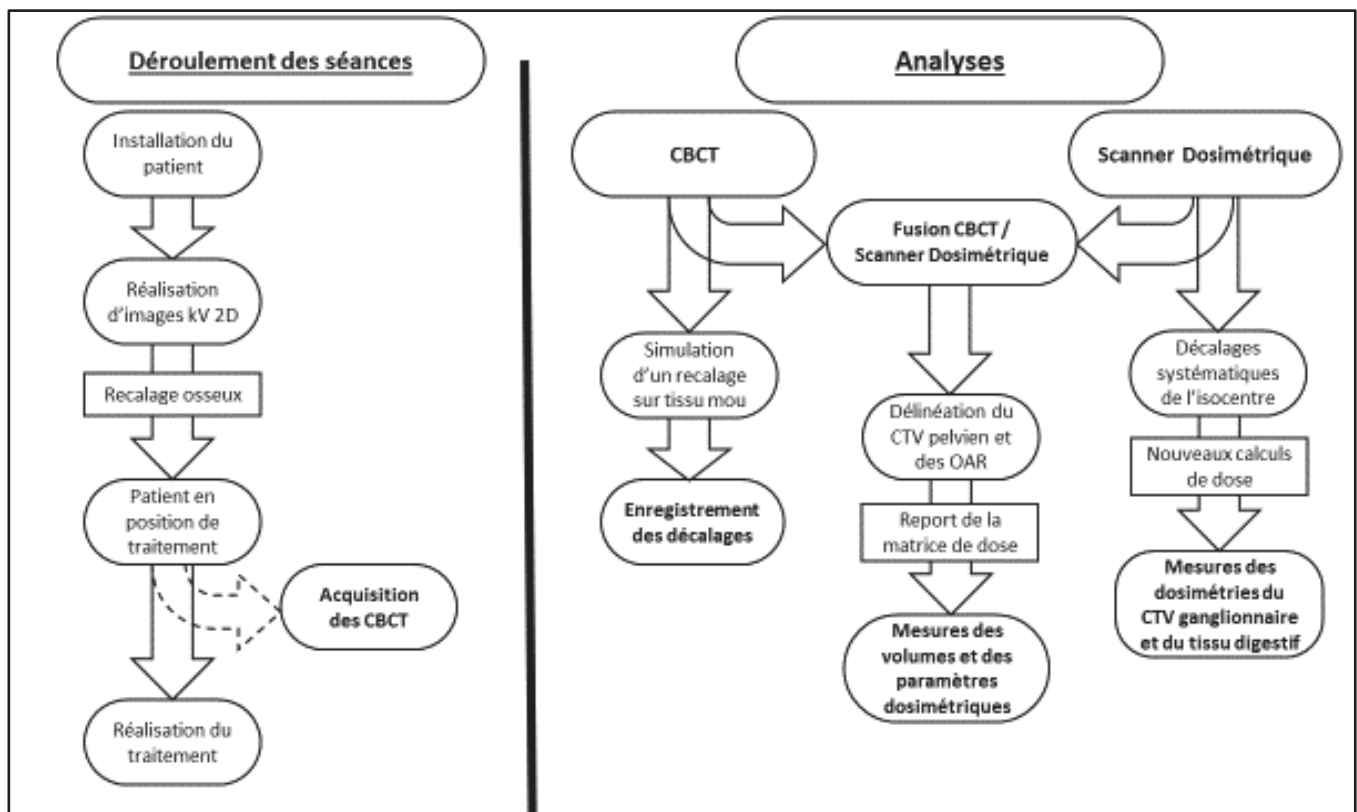
Une délimitation du CTV tumoral, du rectum et de la vessie était réalisée sur chaque CBCT avec une mesure de leur volume respectif. Chaque CBCT en position réelle du traitement était fusionné sur le scanner dosimétrique en se basant sur les repères osseux. Ceci permettait de vérifier la concordance des CTV réels des CBCT par rapport au PTV planifié sur les scanner dosimétriques.

a) Impact des mouvements sur la dose reçue par le volume cible tumoral pelvien :

Pour les patientes traitées pour cancer du col utérin en place, la matrice de dose obtenue lors de la dosimétrie initiale était ensuite reportée sur les CBCT. Les Histogrammes Dose-Volume (HDV) de la vessie, du rectum et du CTV ont ainsi pu être calculés sur chaque CBCT. Le volume de CTV ne recevant pas 95% de la dose prescrite ainsi que la dose minimale dans le CTV ont été enregistrées à partir de ces HDV. A nouveau, le CTV ganglionnaire était ignoré car partiellement en dehors des limites du CBCT.

b) Conséquences dosimétriques pour le CTV ganglionnaire et le système digestif d'un recalage centré sur le col utérin :

L'impact dosimétrique sur les ganglions d'un recalage sur le col utérin a été simulé sur les scanners dosimétriques de ces patientes. L'isocentre des faisceaux de traitement a été manuellement déplacé de 5, 7, 10, 12, 15, 18 et 20 mm dans les 6 directions afin de simuler différents décalages possibles. La fluence des faisceaux n'était pas modifiée, mais la distribution de dose était recalculée sur le scanner dosimétrique pour chacune de ces positions d'isocentres virtuels. L'analyse des nouvelles dosimétries a porté sur le volume cible ganglionnaire et le tissu digestif (correspond à la cavité péritonéale et incluant le sigmoïde).



7) Statistiques :

L'analyse statistique a été effectuée sur les logiciels EXCEL(2013) et SPSS (v20). Les décalages sont rapportés en millimètres, les mesures de volume en millilitres et en pourcentage par rapport aux volumes correspondants sur le scanner dosimétrique. Les données dosimétriques sont exprimées en pourcentage par rapport à la dose correspondante prévue sur la base du scanner dosimétrique (dose prescrite pour le CTV, dose moyenne ou dose maximale pour les OAR). Les résultats sont présentés en moyenne, avec l'intervalle de confiance à 95% de la moyenne (IC95%) et les valeurs extrêmes.

Les décalages correspondent à des décalages d'isocentres de traitement. Un décalage de l'isocentre vers la gauche se traduit par un décalage de table vers la droite (l'isocentre réel étant fixe, il faut déplacer le patient, et donc la table, dans la direction inverse).

Quand des valeurs de doses sur les CBCT ou sur les scanners dosimétriques sont rapportées, elles sont mises à l'échelle d'un traitement complet (comme si l'ensemble du traitement avait été réalisé dans les conditions du CBCT ou du scanner dosimétrique).

Lorsque les doses retrouvées sur les CBCT sont cumulées (pour estimer une dose réellement reçue sur la durée du traitement), les doses sont cumulées en tenant compte du nombre de CBCT réalisé pendant le traitement (exemple : pour 4 CBCT, la dose de chaque CBCT (rapportée

à 46Gy) est divisée par 4, et ces 4 doses sont accumulées, comme si un quart des séances était réalisé dans la configuration de chaque CBCT).

Selon les cas, les tests statistiques utilisés étaient le test du Chi² et Fischer, ainsi que les tests de Friedman, Mann-Whitney et Wilcoxon.

B) Résultats :

1) **Population :**

23 patientes ont été prises en charge au CAC de Mougins pour tumeur pelvienne permettant l'enregistrement de 119 CBCT (moyenne de 5 par patiente) (Tableau 1).

Histologie et Localisation	
C.E Col utérin	13
ADK Col utérin	1
ADK Endomètre	8
C.E Vagin	1
Type de traitement	
Radiothérapie Post-opératoire	9
Radiothérapie Exclusive	14
Stade FIGO (si cancer du col utérin)	
Ib2	2
Ila	4
Ilb	5
IIla	0
IIlb	3
C.E = carcinome épidermoïde, ADK = adénocarcinome	

Tableau 1: Caractéristiques des patientes

2) **Décalages :**

Les différences entre un recalage osseux et un recalage sur tissu mou sont résumées dans le Tableau 2.

Tableau 2						
Différence entre recalage osseux et recalage sur tissu mou (n=119)						
Décalage	Moyenne	IC95%	Décalage Minimum	Décalages maximums		> ou = 10 mm
AP	5,9 mm	[4,9 mm; 6,9 mm]	0 mm	Antérieur : 20 mm	Postérieur : 21 mm	21 séances
CC	3,0 mm	[2,3 mm; 3,6 mm]	0 mm	Crânial : 10 mm	Caudal : 16 mm	7 séances
LAT	2,4 mm	[2,0 mm; 2,9 mm]	0 mm	Gauche : 8 mm	Droite : 14 mm	1 séance
3D	8,1 mm	[7,1 mm; 9,0 mm]	1 mm	24 mm		33 séances
AP : antéro postérieur, CC = crânio caudal, LAT = latéral, 3D : résultante tridimensionnelle des décalages ; > ou = 10 mm : nombre de séances où le décalage était d'au moins 10 mm						

Les décalages tendaient à être plus importants en cas de radiothérapie pour tumeur en place qu'en adjuvant (9,2 mm vs 7,2 mm ; $p=0,07$).

33 séances (28%) avaient un décalage de l'isocentre en 3 dimensions supérieur aux marges du PTV (10 mm), mais la proportion tendait à être plus importante pour les tumeurs en place (38% vs 21% ; $p=0,12$). Pour 5 séances parmi ces 33 (4% du total), aucun décalage n'était isolément supérieur à 10 mm mais le décalage spatial de l'isocentre résultant était lui supérieur à 10mm. Pour 27 séances (23%), un décalage était isolément supérieur à 10 mm dans une direction, et pour 1 séance (1%), un décalage était supérieur à 10 mm dans 2 directions (AP et CC).

3) **Remplissages de la vessie et du rectum et doses reçues :**

a) Vessie :

Les volumes vésicaux initiaux et lors des CBCT et les paramètres dosimétriques vésicaux sont rapportés dans le Tableau 3. Les variations de dose moyennes et maximales sur chaque CBCT sont mises à l'échelle d'un traitement complet (23 séances), comme si l'ensemble du traitement était réalisé dans les conditions du CBCT.

Tableau 3				
Comparaisons volumétrique et dosimétrique : Vessie (n=119)				
	Moyenne	IC95%	Minimum	Maximum
Volume initial	228 mL	[165cc; 269cc]	53 mL	581 mL
Volume sur les CBCT	199 mL	[155cc;245cc]	53 mL	619 mL
Variation Volume	-19mL	[-67mL; +29mL]	-511 mL	+360 mL
Variation Dmoy	+0,3 Gy	[-0,3 Gy; +1,0 Gy]	-10,3 Gy	+3,8 Gy
Variation Dmax	+0,3 Gy	[+0,1 Gy; +0,5 Gy]	-1,9 Gy	+1,8 Gy
Variation Volume : Différence de volume vésical entre le CBCT et le scanner dosimétrique, en mL Variation Dmoy : différence de dose moyenne entre le CBCT et le scanner dosimétrique, en Gray Variation Dmax : différence de dose maximale entre le CBCT et le scanner dosimétrique, en Gray				

Pour une séance chez une patiente, malgré les consignes données, la vessie était vidée lors du premier CBCT alors qu'elle était pleine pour le scanner dosimétrique (correspond à une diminution de 511 mL). Les consignes ont été répétées à la patiente, et lors du CBCT réalisé à la séance suivante, la diminution était encore d'environ 200 mL, amenant à replanifier la patiente avec un volume vésical plus faible.

Les variations les plus importantes concernaient les vessies initialement d'un volume initial supérieur à 400cc, sans atteindre la signification statistique ($p=0,12$).

L'augmentation de dose moyenne était corrélée à la diminution du volume vésical ($p=0,02$), la variation de dose maximale n'étant pas corrélée à la variation du volume vésical ($p=0,59$).

b) Rectum :

Les volumes rectaux initiaux, lors des scanners dosimétriques et les paramètres dosimétriques rectaux sont rapportés dans le Tableau 4. Les variations de dose moyennes et maximales sur chaque CBCT sont mises à l'échelle d'un traitement complet (23 séances), comme si l'ensemble du traitement était réalisé dans les conditions du CBCT.

Tableau 4				
Comparaisons volumétrique et dosimétrique : Rectum (n=119)				
	Moyenne	IC95%	Minimum	Maximum
Volume initial	64 mL	[42cc;85cc]	41 mL	134 mL
Volume sur les CBCT	61 mL	[38 mL; 84cc]	23 mL	127 mL
Variation Volume	-2 mL	[-13 mL; +7 mL]	-30 mL	+13 mL
Variation Dmoy	+0,5 Gy	[-0,1 Gy; +1,0 Gy]	-1,9 Gy	+6,5 Gy
Variation Dmax	+0,1 Gy	[0,0 Gy; +0,2 Gy]	-0,6 Gy	+1,2 Gy
Variation Volume : Différence de volume rectal entre le CBCT et le scanner dosimétrique, en mL Variation Dmoy : différence de dose moyenne entre le CBCT et le scanner dosimétrique, en Gray Variation Dmax : différence de dose maximale entre le CBCT et le scanner dosimétrique, en Gray				

La variation du volume avait tendance à être plus importante pour les rectums dilatés sur le scanner dosimétrique, sans être statistiquement significative ($p = 0,9$).

La dose moyenne et la dose maximale augmentaient pour des volumes rectaux supérieurs à 80mL sur les CBCT ($p=0,017$ et $0,02$ respectivement).

c) Cumul des doses :

Le cumul des doses moyennes à la vessie sur les différents CBCT était 41,3 Gy (IC95%= [39,9 Gy; 42,8 Gy], min 37,6 max 43,0 Gy) correspondant à une variation moyenne par rapport à la dose prévue sur le scanner dosimétrique de +1,2% (IC95%= [-1,9%; +4,1%], min -4,4% max +7,5%)

Le cumul des doses moyennes au rectum sur les différents CBCT était 42,8 Gy (IC95%= [41,0Gy; 44,6Gy], min 39,2 max 45,4 Gy) correspondant à une variation moyenne par rapport à la dose prévue sur le scanner dosimétrique de +1,9% (IC95%= [-3,3%; +7,1%], min -2,5% max 16,4%).

4) **Couverture du CTV et impact dosimétrique :**

14 patientes ont été traitées spécifiquement pour une tumeur du col utérin en place. 4 ont été exclues de l'analyse dosimétrique car leurs CBCT n'étaient pas exploitables pour des raisons techniques (pour 1 patiente, les CBCT n'exploraient pas tout le CTV pelvien et pour 3 patientes des changements de version de logiciels ont rendu l'association des données impossibles), permettant d'analyser 44 CBCT chez 10 patientes.

Pour ces patientes, 21 CBCT (48%) présentaient une partie du CTV hors du PTV planifié (Tableau 5). Dans 6 cas (13,6%), plus de 10mL du CTV étaient hors du PTV.

Tableau 5				
Volume du CTV hors du PTV (n = 21)				
	Moyenne	IC95%	Minimum	Maximum
Volume de CTV hors du PTV	6,5 mL	[2,0 mL; 11,1 mL]	0,03 mL	34,6 mL
% du CTV hors du PTV	4,3%	[0,8%; 7,8%]	< 0,1%	27%
Dmoy hors PTV	43,8 Gy 95,3%	[43,3 Gy ; 44,3 Gy] [94,2%; 96,3%]	42,1 Gy 91,7%	45,9 Gy 99,8%
Dmin hors PTV	41,2 Gy 89,6%	[39,5 Gy ; 42,9 Gy] [85,8%; 93,3%]	30,0 Gy 65,3%	45,1 Gy 98,0%
Dmoy hors PTV : dose moyenne reçue par la portion de CTV hors du PTV, en Gray et en pourcentage de la dose prescrite (46Gy)				
Dmin hors PTV : dose minimale reçue par la portion de CTV hors du PTV, en Gray et en pourcentage de la dose prescrite (46 Gy)				

Pour 18 CBCT (41%), une partie du CTV était hors de l'isodose 95 % (Tableau 6).

Tableau 6				
Volume du CTV ne recevant pas 95% de la dose (n = 18)				
	Moyenne	IC95%	Minimum	Maximum
Volume de CTV ne recevant pas 95% de la dose	4,7 mL	[1,1 mL; 8,2 mL]	0,01 mL	22,8 mL
% du CTV ne recevant pas 95% de la dose	3,1%	[0,4%; 5,8%]	< 0,1%	17,7%

Dans 10 CBCT, une portion de CTV sortait du PTV malgré un décalage de l'isocentre inférieur à 10 mm, à cause d'une bascule du fond utérin non prise en compte lors du recalage centré sur le col utérin, mais pour 3 de ces cas, il n'y avait pas apparition de points froids ne recevant pas 95% de la dose.

Dans 5 autres CBCT, un décalage de l'isocentre supérieur à 10 mm (mais inférieur à 12 mm) n'était pas associé à une partie du CTV hors du PTV.

Dans 4 CBCT (9%), plus de 5% du CTV ne recevait pas 95% de la dose prescrite, réparties chez 2 patientes, en lien avec une translation de l'ensemble de l'utérus dans l'axe AP à cause d'une variation de position de la paroi vésicale postérieure.

Dans 2 CBCT (4,5%), plus de 10% du CTV ne recevait pas 95% de la dose prescrite, concernant une seule patiente qui présentait un volume vésical initial de 581 mL, pour ses 2 premiers CBCT, ce qui a amené à replanifier cette patiente.

Au total sur ces 21 CBCT, la dose moyenne reçue par le CTV total était de 99,7% avec un point froid moyen à 89,6%. Dans le pire des cas, la dose moyenne reçue par le CTV total était 96,7%, celle reçue par le CTV hors du PTV était de 91,7% et le point froid était à 65,3%.

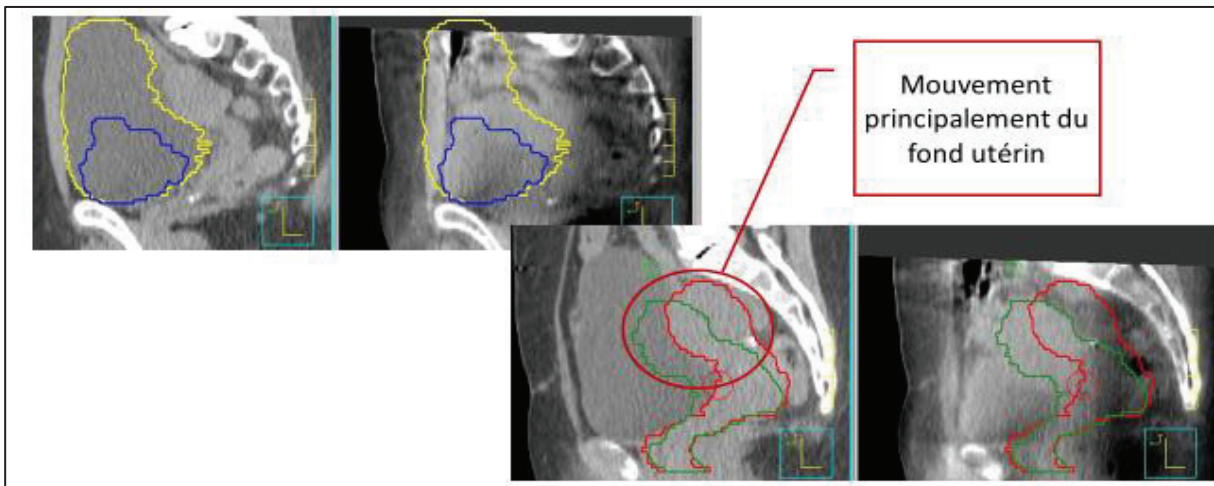
Les illustrations suivantes montrent :

Un cas de bascule du fond utérin en lien avec une baisse importante du volume vésical, la vessie mesurant plus de 300 mL sur le scanner dosimétrique (exemple 1),

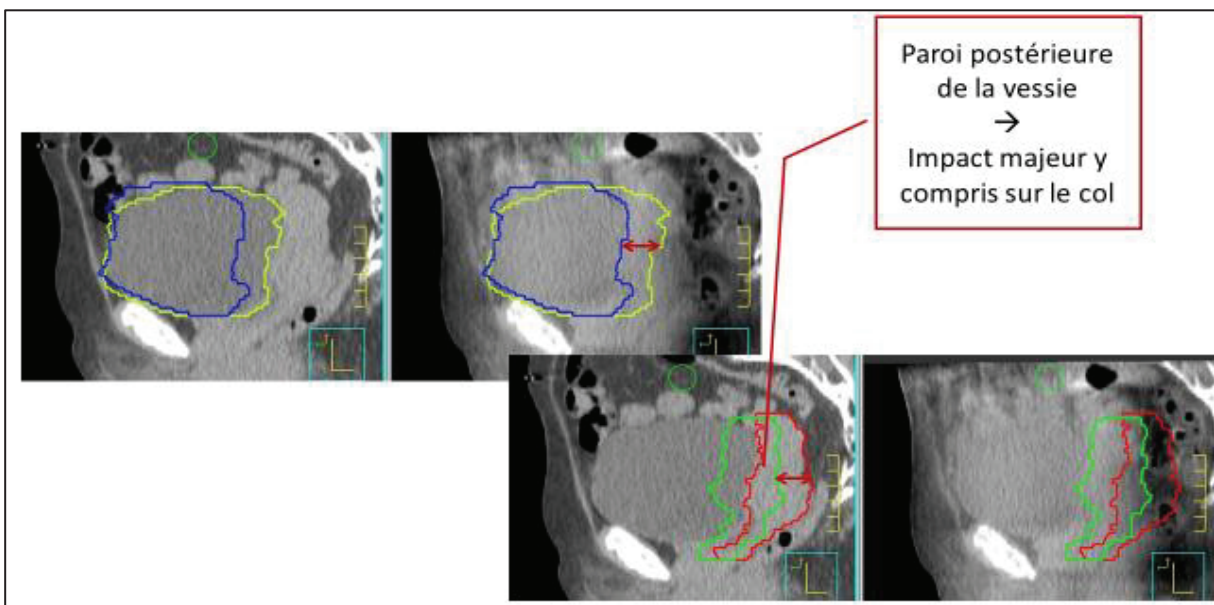
Un cas de translation de tout l'utérus en rapport avec un mouvement de la paroi postérieure de la vessie (exemple 2),

Un cas où l'utérus reste immobile malgré le remplissage vésical, à cause d'interpositions d'anses grêles sur le scanner dosimétrique (exemple 3).

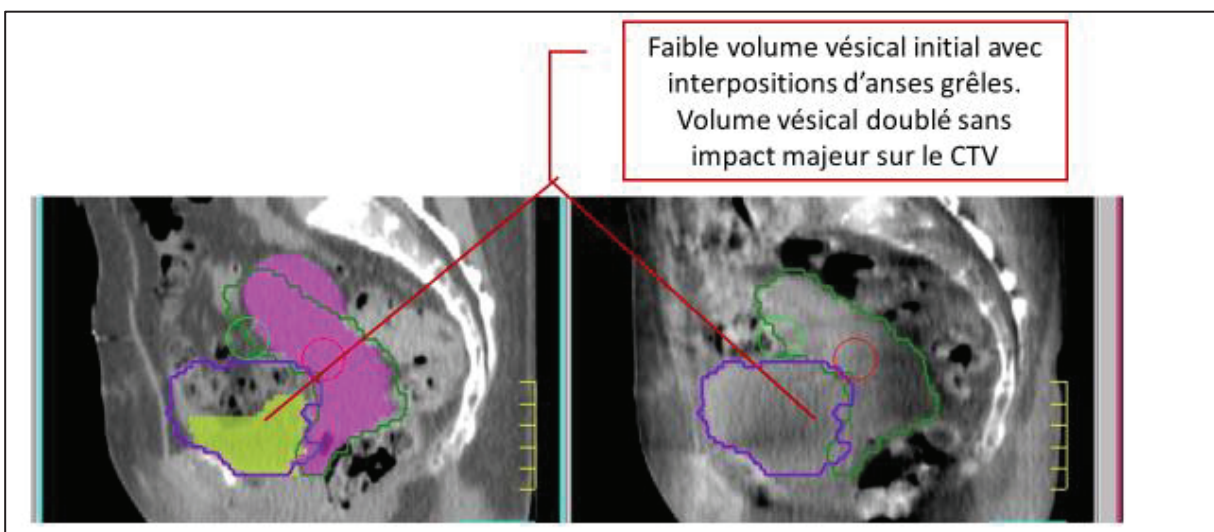
Exemple 1: Bascule du fond utérin



Exemple 2: Translation de l'utérus



Exemple 3: Interposition d'anses digestives



5) **Involution du volume cible :**

Pour les 14 patientes présentant une tumeur du col utérin en place, le volume initial moyen du CTV était de 184mL (IC95%= [172mL; 195mL], min 128mL, max 234 mL) alors que le volume moyen sur les CBCT était de 173mL (IC95%= [158mL; 187mL], min 99mL, max 289 mL). La variation moyenne par rapport au scanner dosimétrique était de -5,9% (IC95%= [-0,8%; -11%], diminution maximale de -35%, augmentation maximale de +41%). Les variations maximales sont liées à l'apparition ou à la disparition de rétentions liquidiennes utérines.

6) **Facteurs de risque de mauvaise couverture :**

Un volume vésical supérieur à 300mL lors du scanner dosimétrique était associé au risque de présenter plus de 10mL de CTV hors du PTV ($p=0,02$). Une variation de volume vésical de 20% était associée à diminution de la couverture par l'isodose 95% ($p=0,04$).

Ni le volume rectal ou ses variations ni l'involution du volume cible n'étaient corrélés à une modification de la couverture du volume cible.

7) **Impact dosimétrique sur le volume cible ganglionnaire :**

Les scanners des 10 patientes avec tumeurs du col en place et exploitables pour l'analyse dosimétrique ont servi de base pour cette simulation. L'isocentre a été décalé de 5, 7, 10, 12, 15, 18 et 20 mm dans les 6 directions pour chaque scanner. Des exemples de distributions de dose, à la dosimétrie initiale et après décalages de 15 mm dans les 6 dimensions sont proposés en exemples (illustrations 6 à 11)

Illustration 3: Distribution de dose initialement prévue

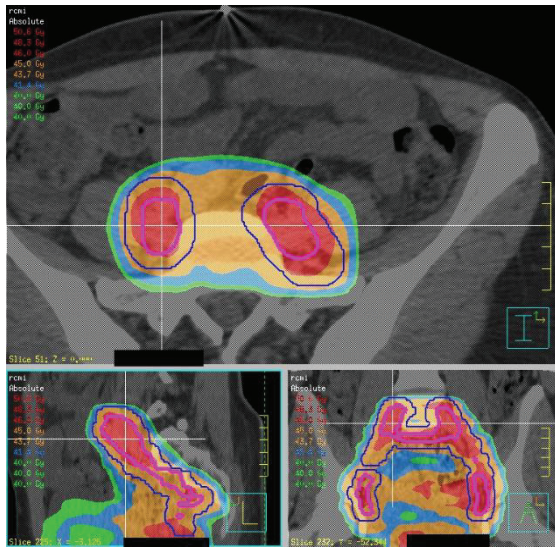


Illustration 4 : Décalage de 15 mm vers la gauche

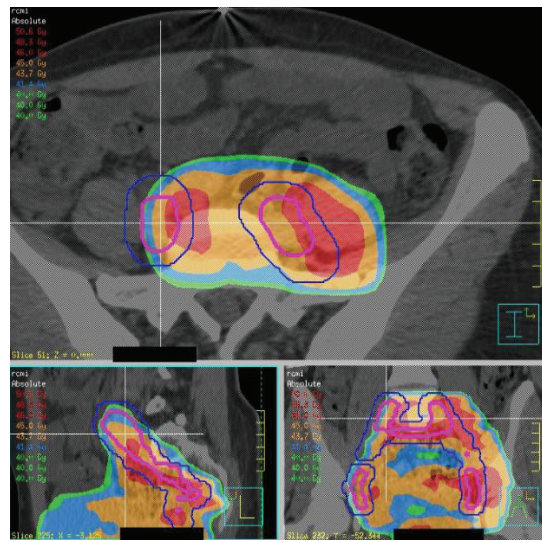


Illustration 5: Décalage de 15 mm vers l'arrière

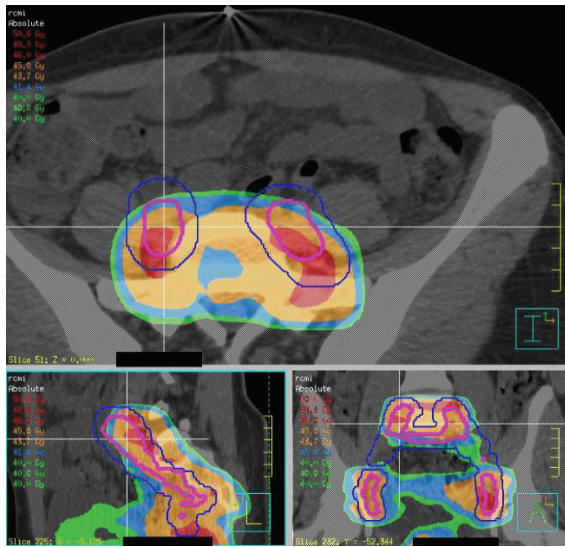


Illustration 6: Décalage de 15 mm vers l'avant

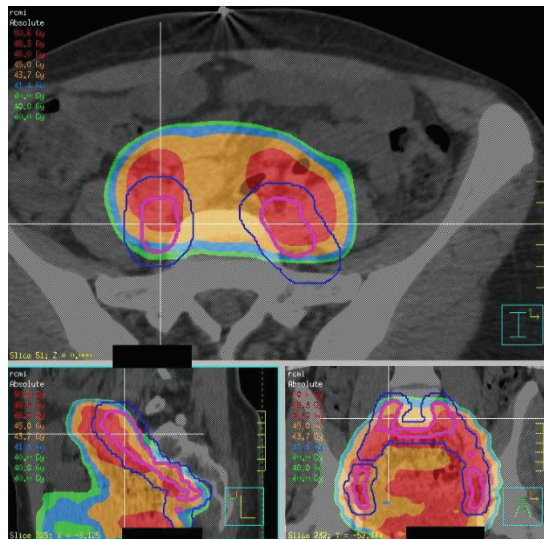


Illustration 7: Décalage de 15 mm vers le bas

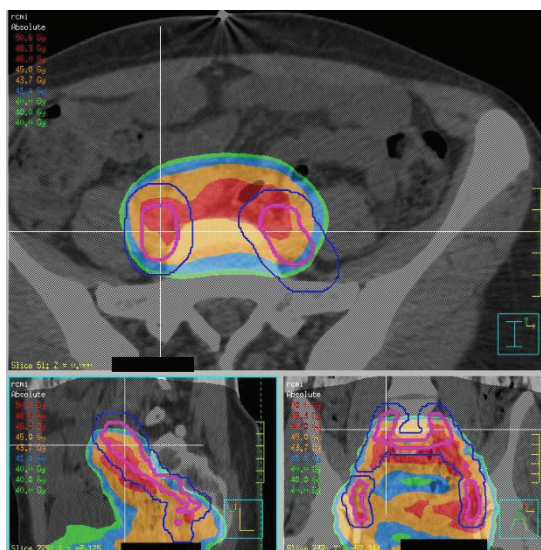
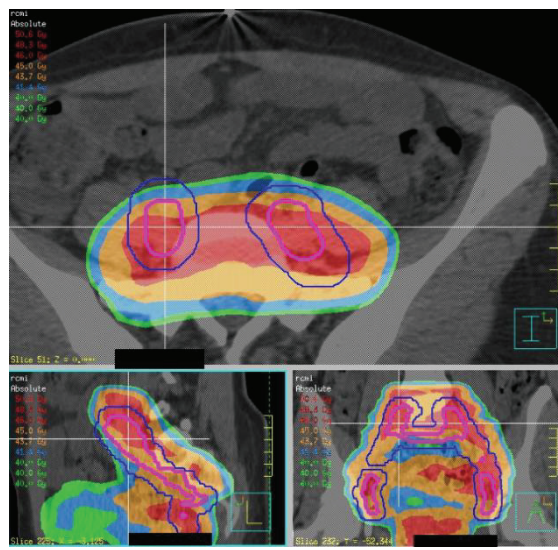


Illustration 8: Décalage de 15 mm vers le haut



a) Dose au volume cible ganglionnaire :

Avant décalages, la dose moyenne au CTV ganglionnaire (Dmoy) était en moyenne de 46,2 Gy, la dose minimale (Dmin), était en moyenne de 44,1 Gy, l'ensemble du volume cible recevant au moins 95% de la dose prescrite (soit 43,7 Gy). La marge de PTV appliquée au CTV ganglionnaire était de 7 mm.

L'exemple d'un décalage de 10 mm est rapporté dans les tableaux 7 à 12, et les données individuelles et moyennes pour les différents paliers et directions sont présentées sous formes de graphiques (Figures 1 à 9).

Tableau 7				
Impact d'un décalage de l'isocentre de 10 mm vers la Gauche				
Paramètre	Moyenne	IC95%	Min	Max
Dmoy CTVn	45,9 Gy	[45,8 Gy; 46,0 Gy]	45,8 Gy	46,1 Gy
Dmin CTVn	39,7 Gy	[38,6 Gy; 40,7 Gy]	37,7 Gy	42,8 Gy
Vn 95%	98,40%	[97,9%; 98,9%]	97,00%	99,00%
Dmoy CTVn : dose moyenne au CVT ganglionnaire ; Dmin CTVn : dose minimale au CTV ganglionnaire ; Vn 95% : Pourcentage du CTV ganglionnaire recevant 95% de la dose prescrite (43,7 Gy)				

Tableau 8				
Impact d'un décalage de l'isocentre de 10 mm vers la Droite				
Paramètre	Moyenne	IC95%	Min	Max
Dmoy CTVn	45,9 Gy	[45,8 Gy; 46,0 Gy]	45,8 Gy	46,1 Gy
Dmin CTVn	40,6 Gy	[39,9 Gy; 41,4 Gy]	39,0 Gy	42,2 Gy
Vn 95%	98,40%	[98,0%; 98,8%]	98,00%	99,00%

Tableau 9				
Impact d'un décalage de l'isocentre de 10 mm en Postérieur				
Paramètre	Moyenne	IC95%	Min	Max
Dmoy CTVn	45,9 Gy	[45,8 Gy; 45,9 Gy]	45,7 Gy	46,0 Gy
Dmin CTVn	41,6 Gy	[40,7 Gy; 42,5 Gy]	39,7 Gy	44,3 Gy
Vn 95%	99,0%	[98,7%; 99,3%]	98,00%	100,00%

Tableau 10				
Impact d'un décalage de l'isocentre de 10 mm en Antérieur				
Paramètre	Moyenne	IC95%	Min	Max
Dmoy CTVn	46,3 Gy	[46,2 Gy; 46,3 Gy]	46,0 Gy	46,5 Gy
Dmin CTVn	41,5 Gy	[40,8 Gy; 42,5 Gy]	40,2 Gy	43,3 Gy
Vn 95%	99,2%	[98,7%; 99,7%]	98,00%	100,00%

Tableau 11				
Impact d'un décalage de l'isocentre de 10 mm en Inférieur (Caudal)				
Paramètre	Moyenne	IC95%	Min	Max
Dmoy CTVn	46,0 Gy	[45,9 Gy; 46,1 Gy]	45,7 Gy	46,2 Gy
Dmin CTVn	40,2 Gy	[38,6 Gy; 41,8 Gy]	36,2Gy	43,9 Gy
Vn 95%	98,2%	[97,5%; 98,9%]	96,00%	100,00%

Tableau 12				
Impact d'un décalage de l'isocentre de 10 mm en Supérieur (Crânial)				
Paramètre	Moyenne	IC95%	Min	Max
Dmoy CTVn	46,0 Gy	[45,9 Gy; 46,1 Gy]	45,9 Gy	46,2 Gy
Dmin CTVn	41,0 Gy	[40,4 Gy; 41,7 Gy]	40,0Gy	43,1 Gy
Vn 95%	98,5%	[97,9%; 99,1%]	97,00%	100,00%
Dmoy CTVn : dose moyenne au CVT ganglionnaire ; Dmin CTVn : dose minimale au CTV ganglionnaire ; Vn 95% : Pourcentage du CTV ganglionnaire recevant 95% de la dose prescrite (43,7 Gy)				

Au total, un décalage de 10 mm, quel que soit la direction ne diminuait pas la dose moyenne à moins de 99%, mais entraînait des points froids inférieurs à 95%. Le CTVn restait correctement couvert, plus de 96% du volume recevant 95% de la dose prescrite.

i) Dose moyenne :

La dose moyenne au CTVn n'a été que peu affectée par les décalages, n'étant abaissée en dessous de 95% que pour 2 décalages inférieurs de 20mm (figures 1 à 3)

Figure 1

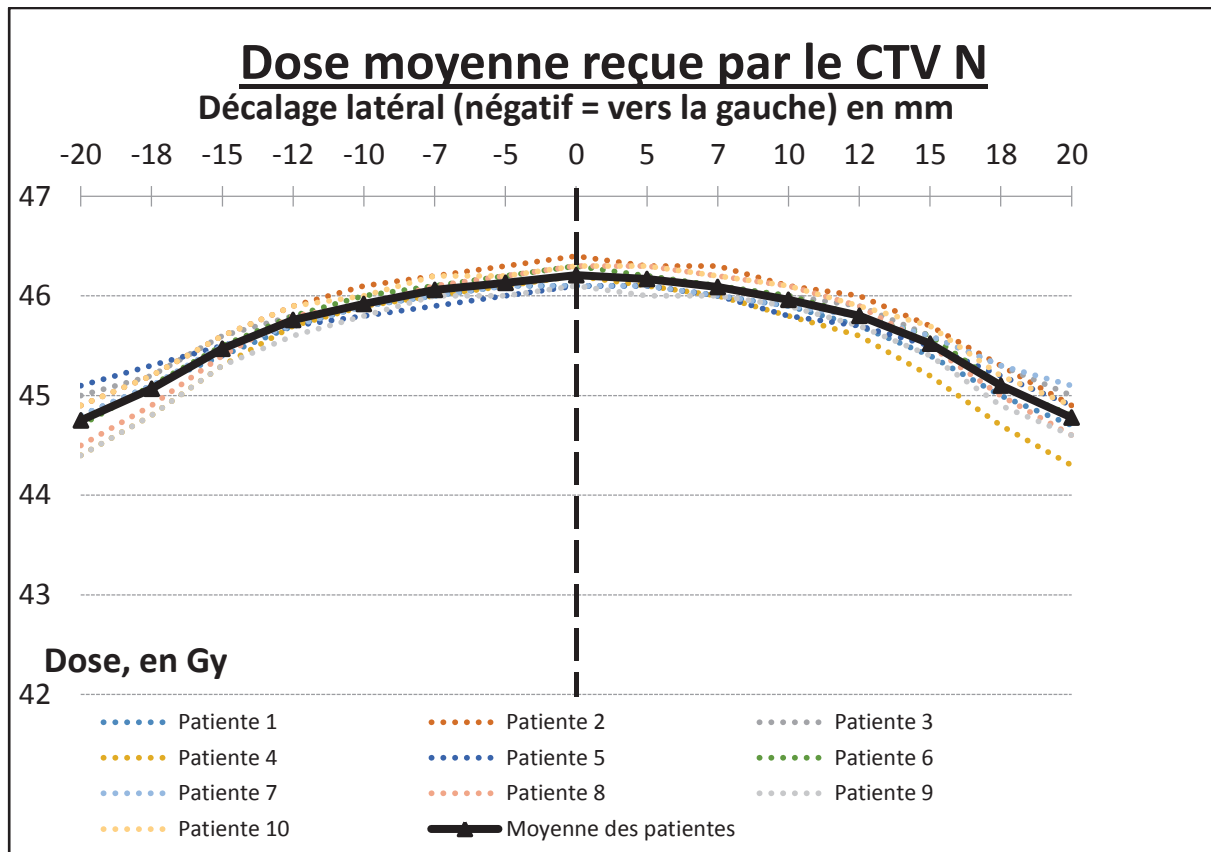


Figure 2

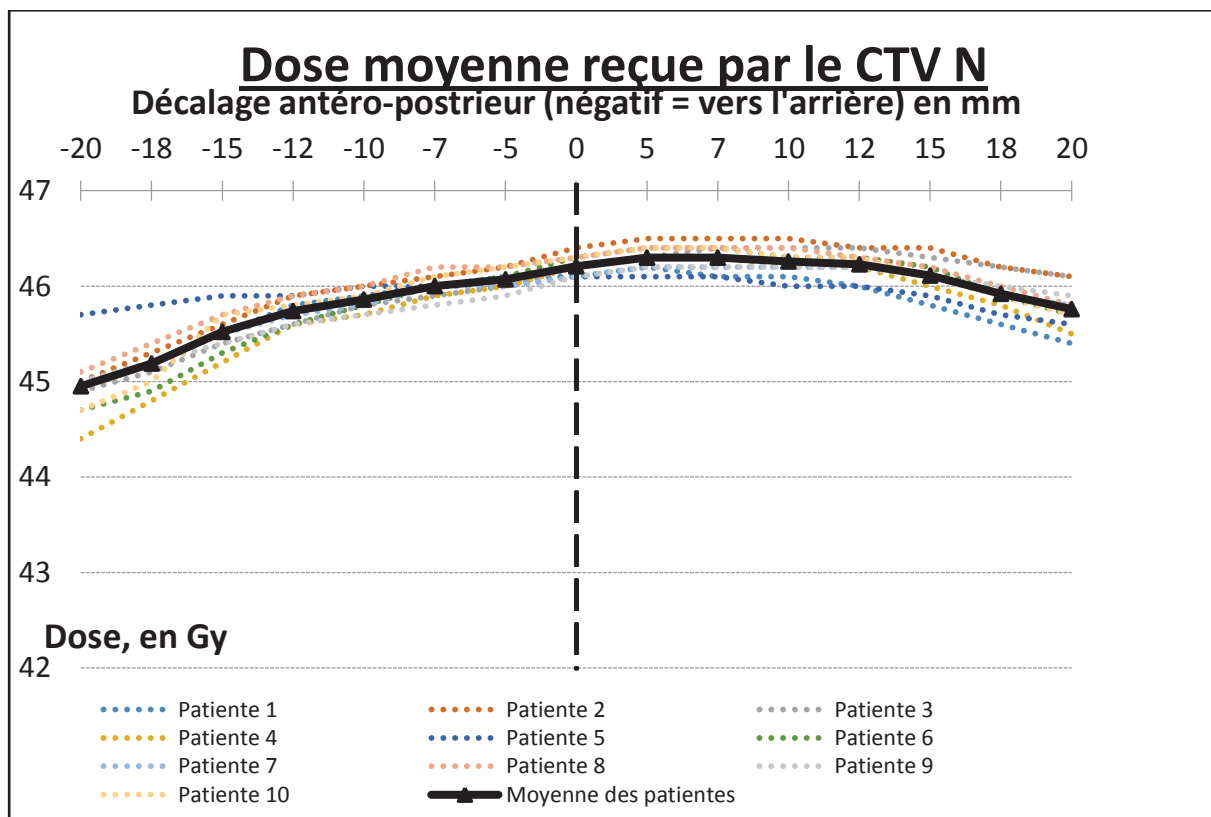
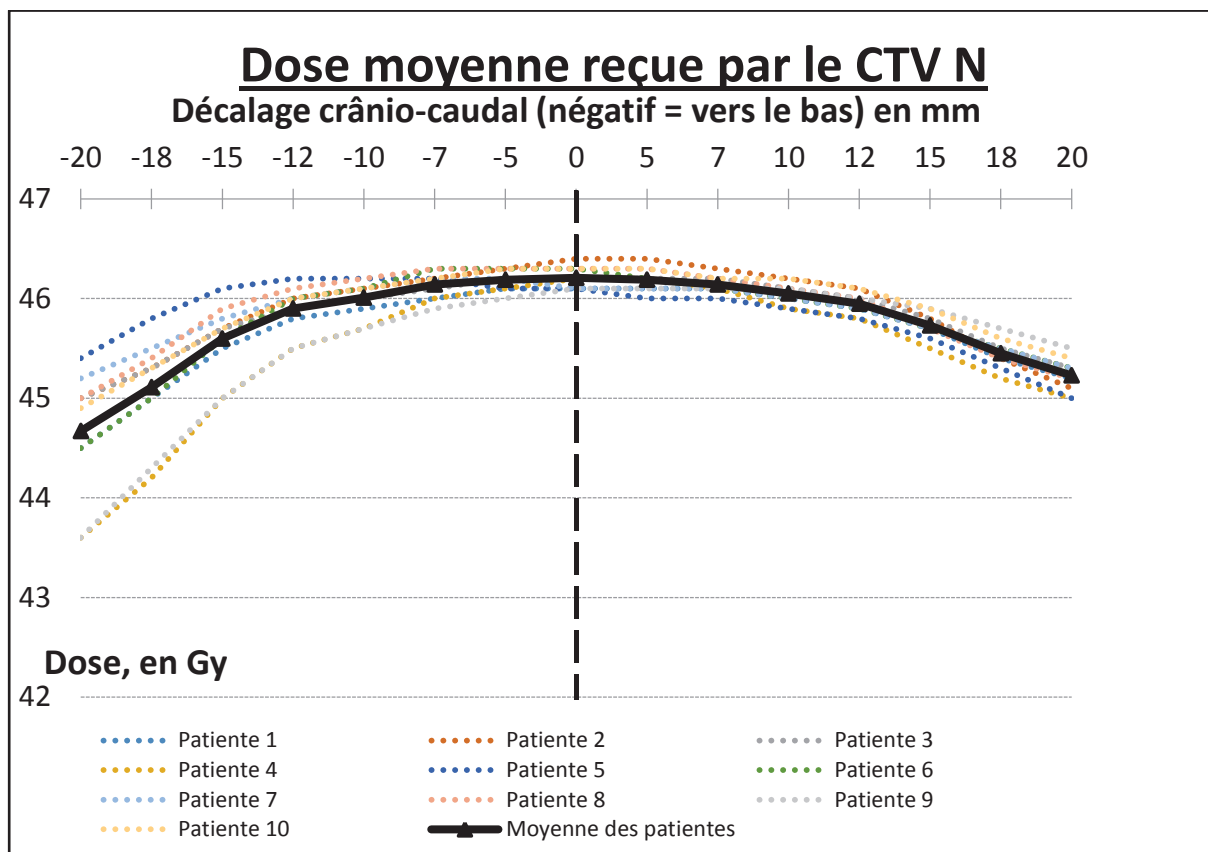


Figure 3



ii) Dose minimale :

La dose minimale variait de manière plus importante (figure 4 à 6), avec une Dmin inférieure à 43,7Gy (95% de la dose prescrite) à partir de :

5 mm de décalage latéral,

7 mm de décalage antérieur ou postérieur,

5 mm vers le haut

7 mm vers le bas.

La couverture était la plus dégradée en cas de décalage inférieur, correspondant à une baisse rapide de la dose dans les niveaux ganglionnaires supérieurs. Un décalage inférieur de 15 mm se traduisant par une Dmin de 32 Gy en moyenne. Dans le pire des cas, un décalage inférieur de 20 mm pouvait entraîner un point froid recevant uniquement 18 Gy, soit 39% de la dose prescrite.

Figure 4

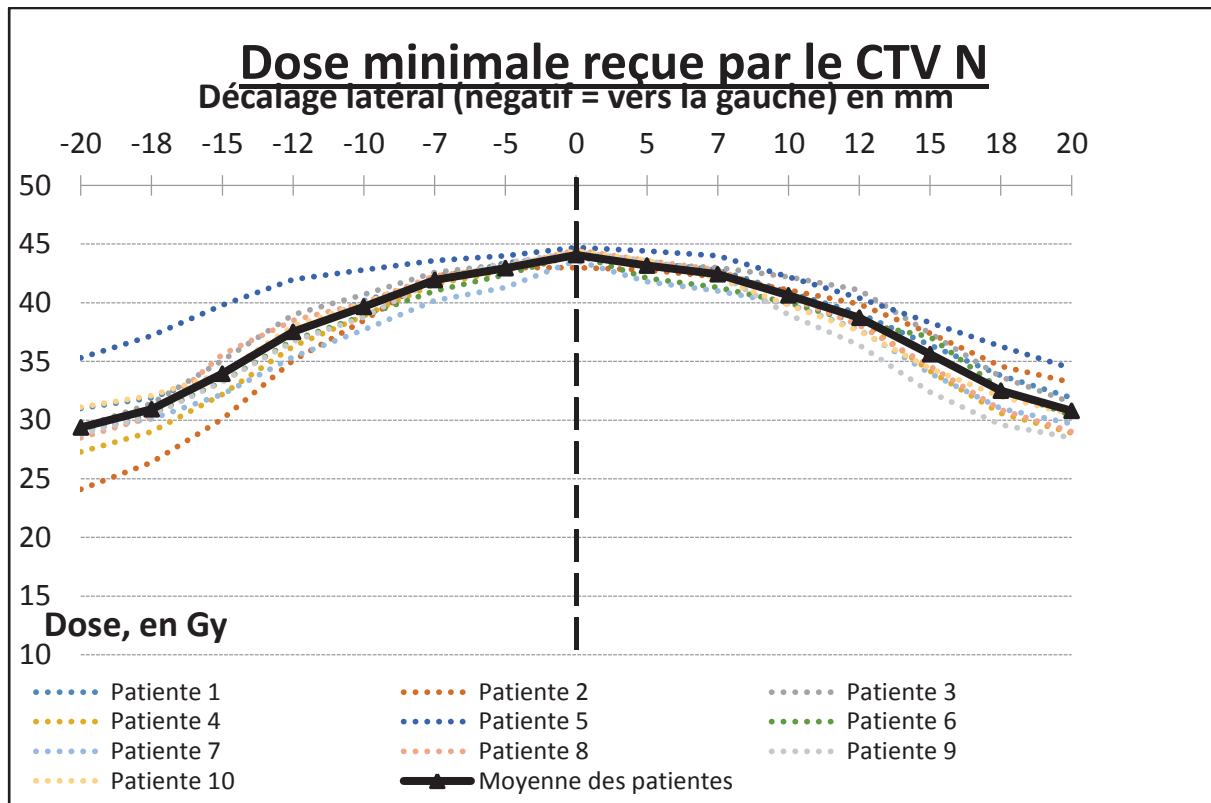


Figure 5

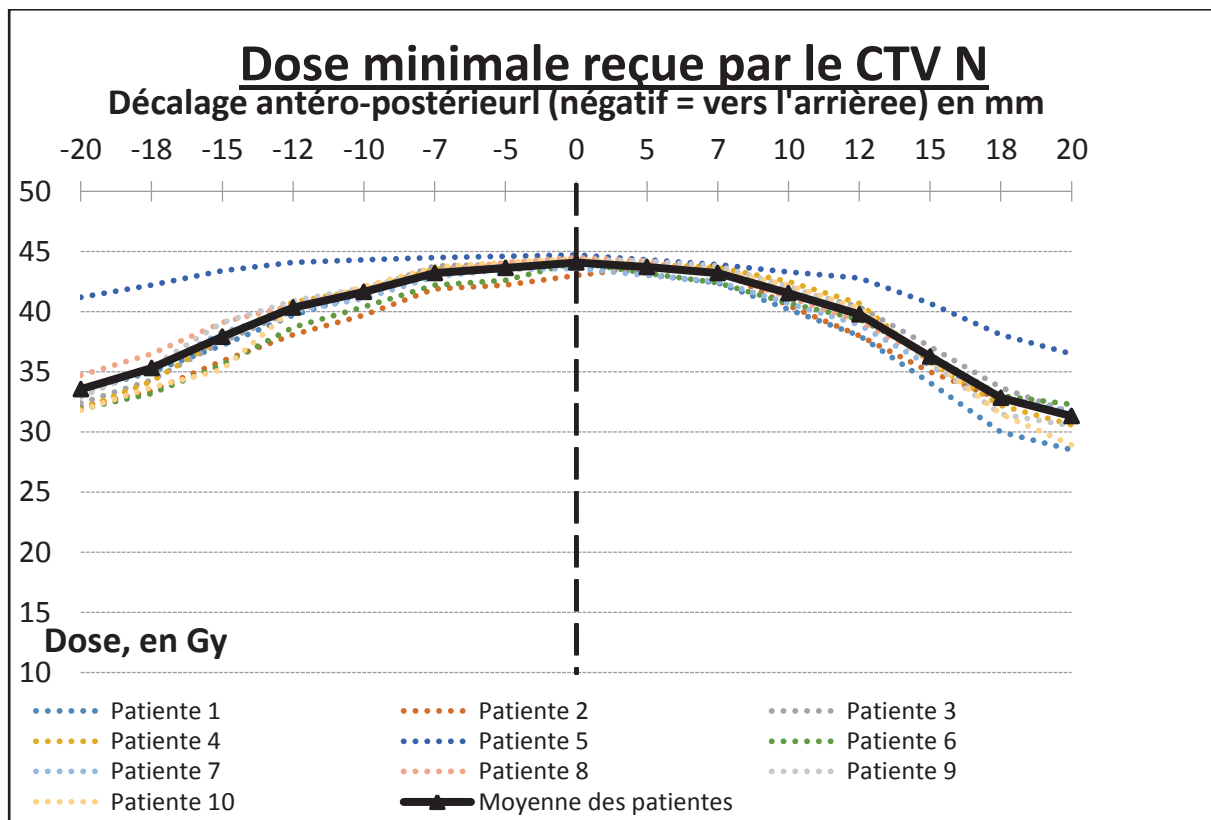
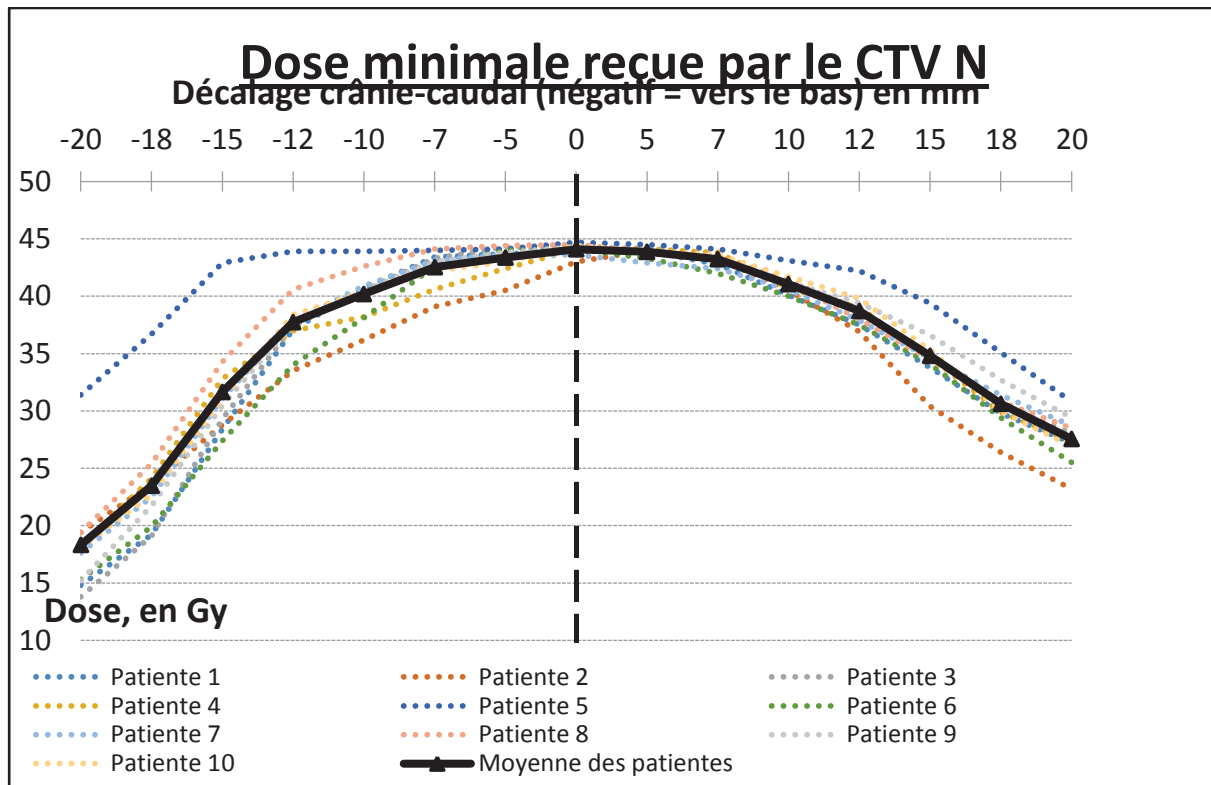


Figure 6



iii) Volume recevant 95% de la dose prescrite :

Pour respecter les contraintes de 95% de la dose dans 95% du volume (correspondant au critère minimal pour accepter un plan de traitement), le décalage ne devait pas être supérieur à 12mm en latéral et en inférieur, à 15mm en arrière et en haut et 18mm en avant (figures 7 à 9)

Pour 3 patientes (30%) un décalage caudal de 15 mm entraînait une baisse importante de la couverture, avec moins de 90% du CTV ganglionnaire correctement couvert.

Figure 7

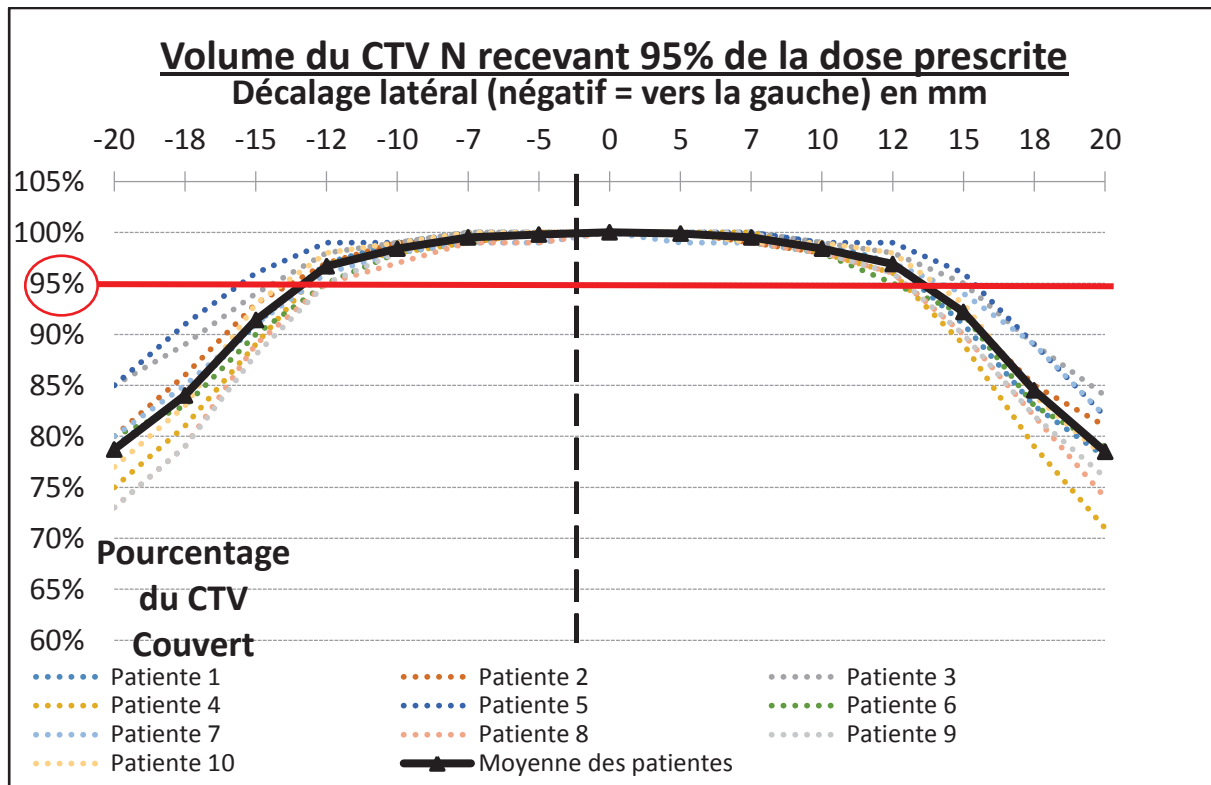


Figure 8

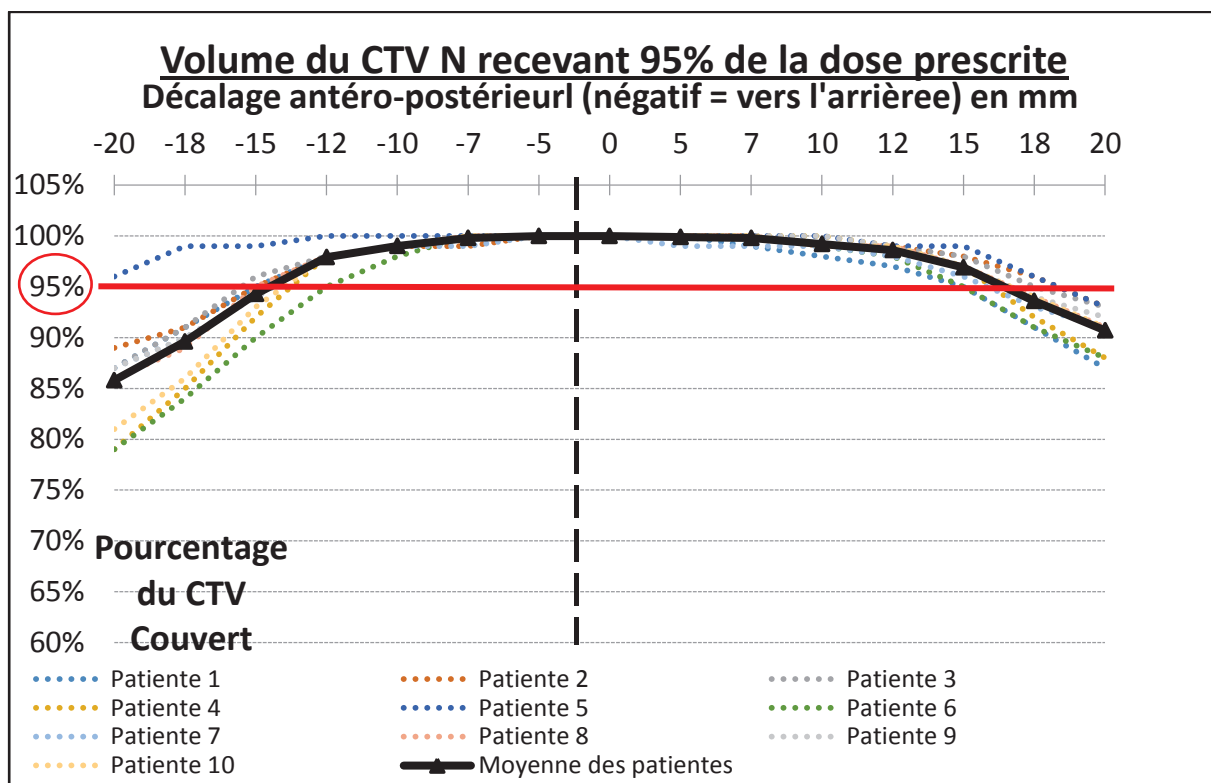
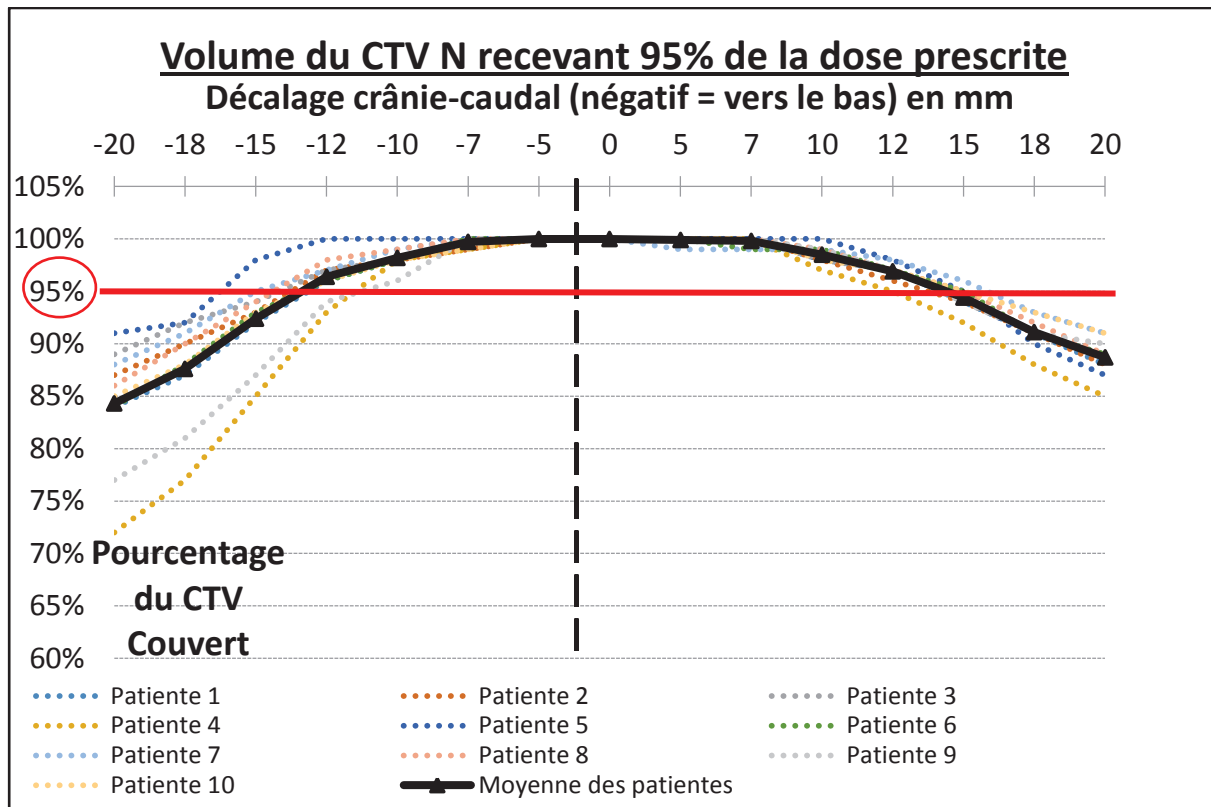


Figure 9



b) Dose reçue par le tissu digestif :

Avant décalage, la dose moyenne (Dmoy) du tissu digestif (grêle et colon) était en moyenne de 21,4 Gy (min 15,3 ; max 25,5 Gy), la dose maximale (Dmax) était 46,5 Gy (min 45,8Gy ; max 47,6Gy). Le volume recevant 40 Gy (V40) était en moyenne de 262 mL, le volume recevant 43,7 Gy (V43,7) était en moyenne de 68 mL.

L'impact dosimétrique est résumé dans les figures 10 à 20.

i) Décalage latéral :

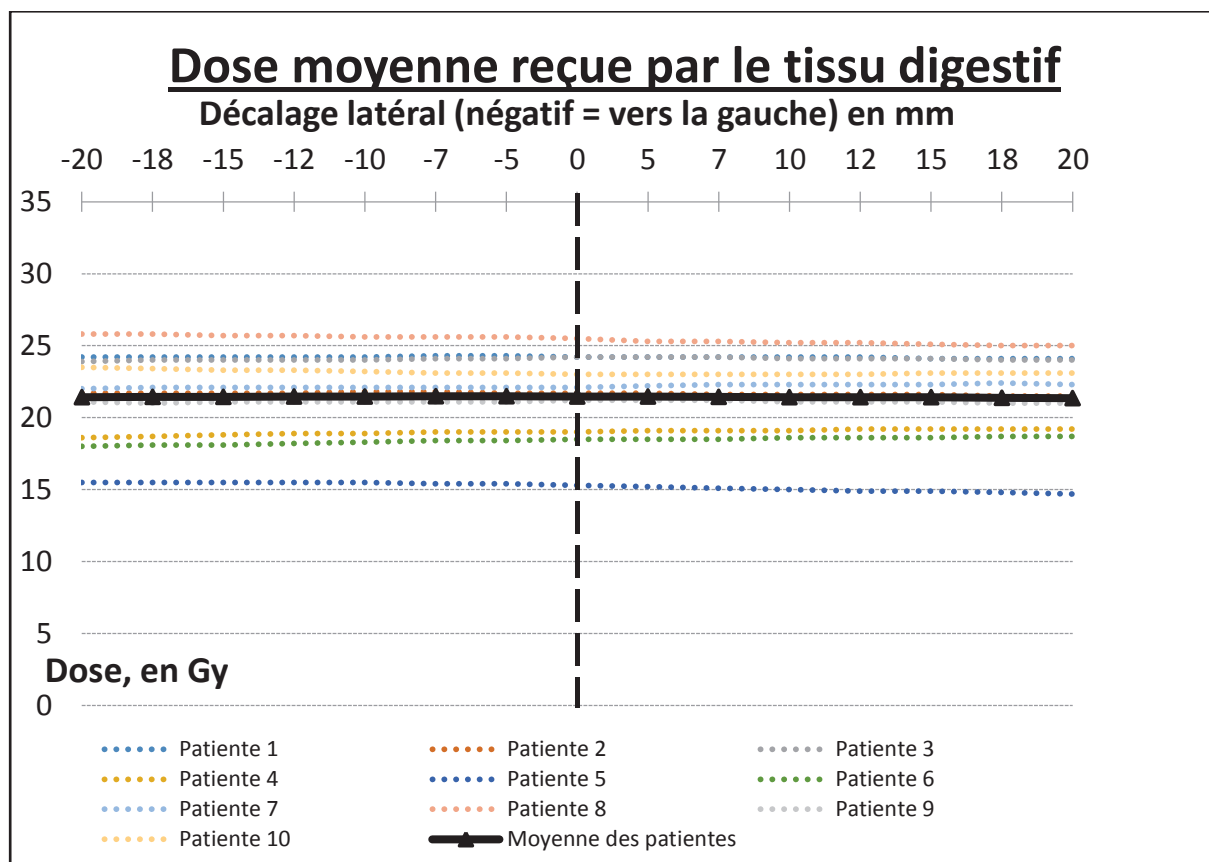
En cas de décalage latéral (figures 10 à 13) :

La Dmoy et le V40 étaient stables alors que la Dmax et le V43,7 augmentaient faiblement pour toutes les patientes.

La Dmax augmentait de 0,5 Gy en moyenne pour des décalages latéraux de 10 mm et 0,8 Gy pour 20 mm de décalage.

L'augmentation du V43,7 était faible, 20 mL pour un décalage de 10 mm et 50mL pour un décalage de 20mm en moyenne, correspondant respectivement à une augmentation de 30% et 70% environ.

Figure 10



Dose maximale reçue par le tissu digestif

Décalage latéral (négatif = vers la gauche) en mm

The graph plots the maximum dose received by digestive tissue (in Gy) against lateral displacement (in mm). The x-axis ranges from -20 to 20 mm, with a vertical dashed line at 0 mm. The y-axis ranges from 44 to 50 Gy. Ten individual patient curves are shown as dotted lines in various colors, and a thick black solid line with triangle markers represents the mean. Most curves show a decrease in dose as displacement moves away from zero, particularly towards the left.

Dose, en Gy

● ● ● ● Patiente 1
● ● ● ● Patiente 4
● ● ● ● Patiente 7
● ● ● ● Patiente 10
● ● ● ● Patiente 2
● ● ● ● Patiente 5
● ● ● ● Patiente 8
● ● ● ● Patiente 6
● ● ● ● Patiente 9
—▲— Moyenne des patientes

[illegible]

[illegible]

L'impact du décalage antérieur (figures 14 à 17) était plus important. La dose reçue par le tissu digestif augmentait progressivement avec l'amplitude du décalage :

La Dmax augmentait de 1,1 Gy pour un décalage antérieur de 10mm, 1,6 Gy pour 15mm et 1,9 Gy pour 20mm. Pour 1 patiente, des points chauds recevant plus de 49 Gy (environ 107% de la dose prescrite) apparaissaient après des décalages antérieurs de 12mm ou plus.

Le V43,7 augmentait en moyenne de 60mL (90%) après un décalage antérieur de 5mm, 130mL (190%) après 10mm, 200mL (290%) après 15mm et 260mL (385%) après 20mm. Pour la moitié des patientes, le V43,7 dépassait 200mL après un décalage antérieur de 10mm, et c'était le cas de 8 patientes (80%) après un décalage de 15mm.

71

Figure 14

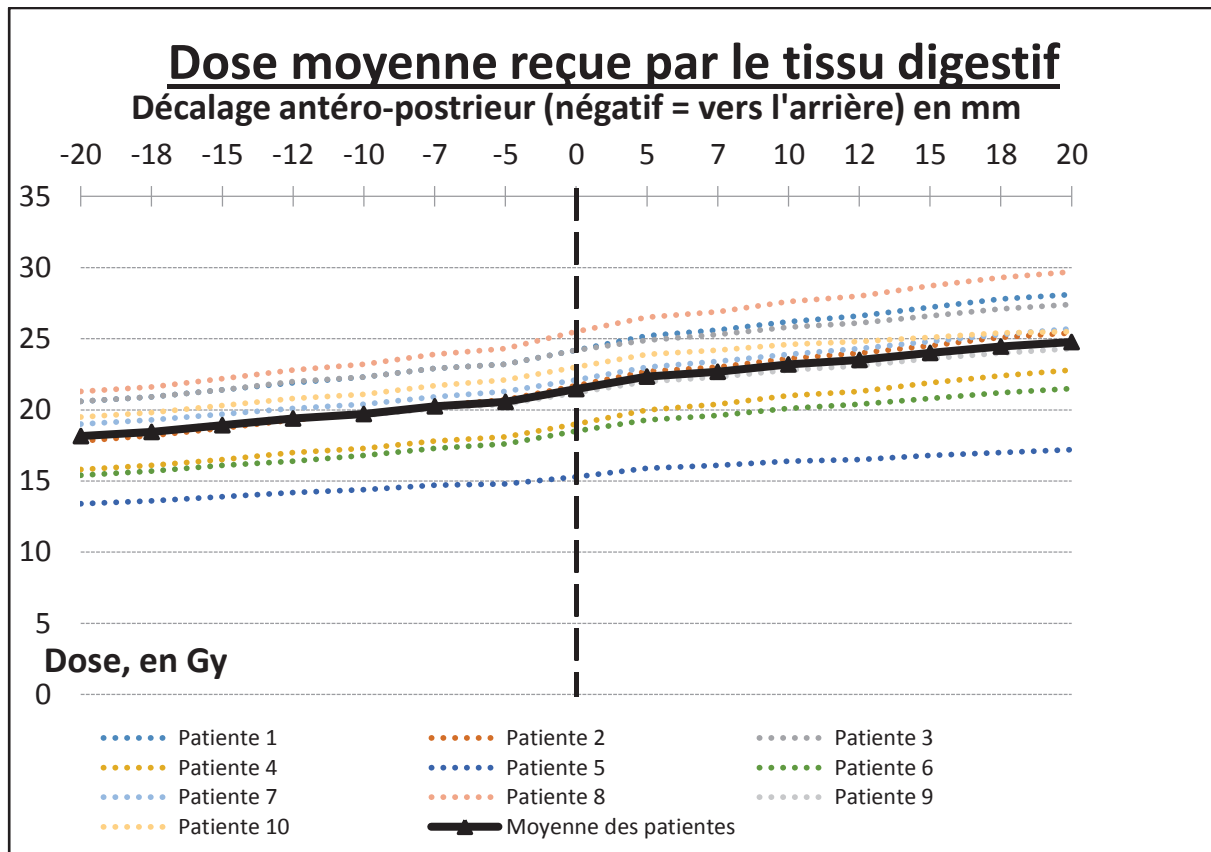


Figure 15

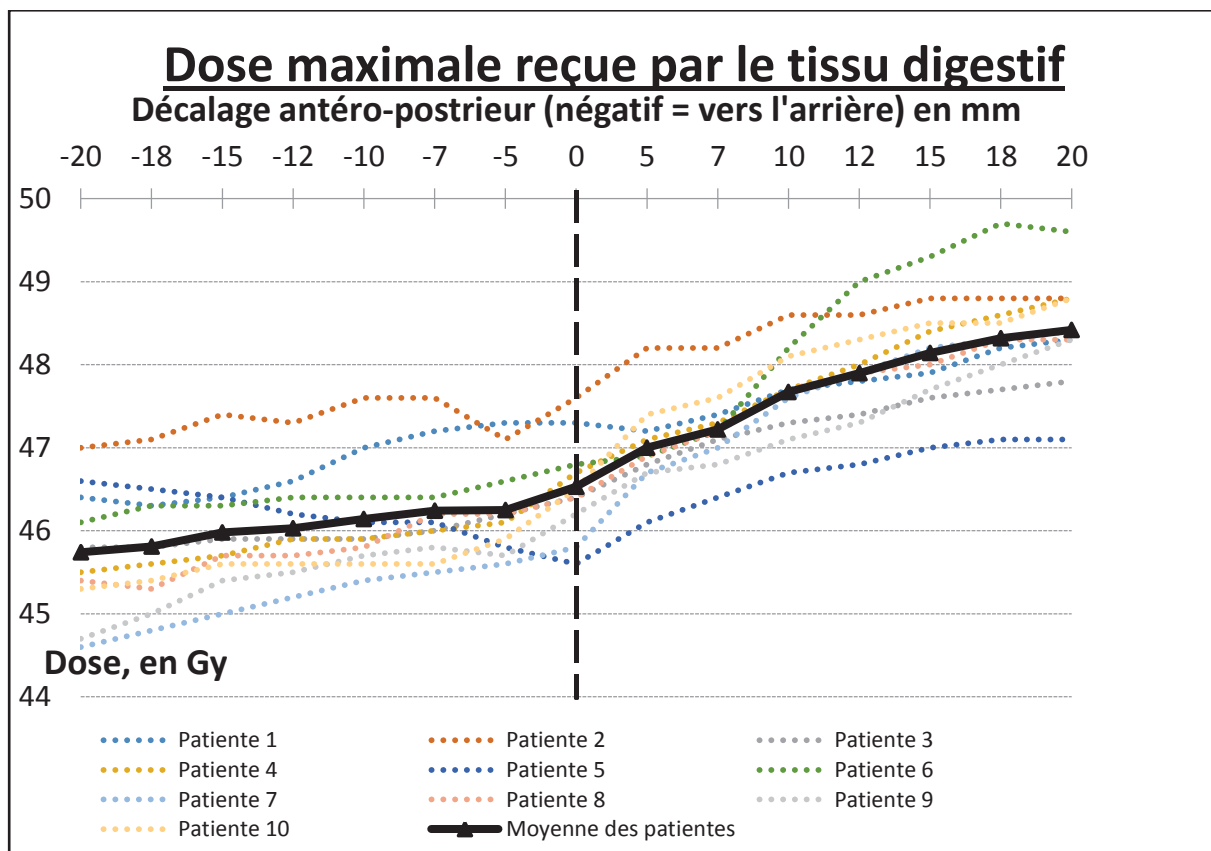


Figure 16

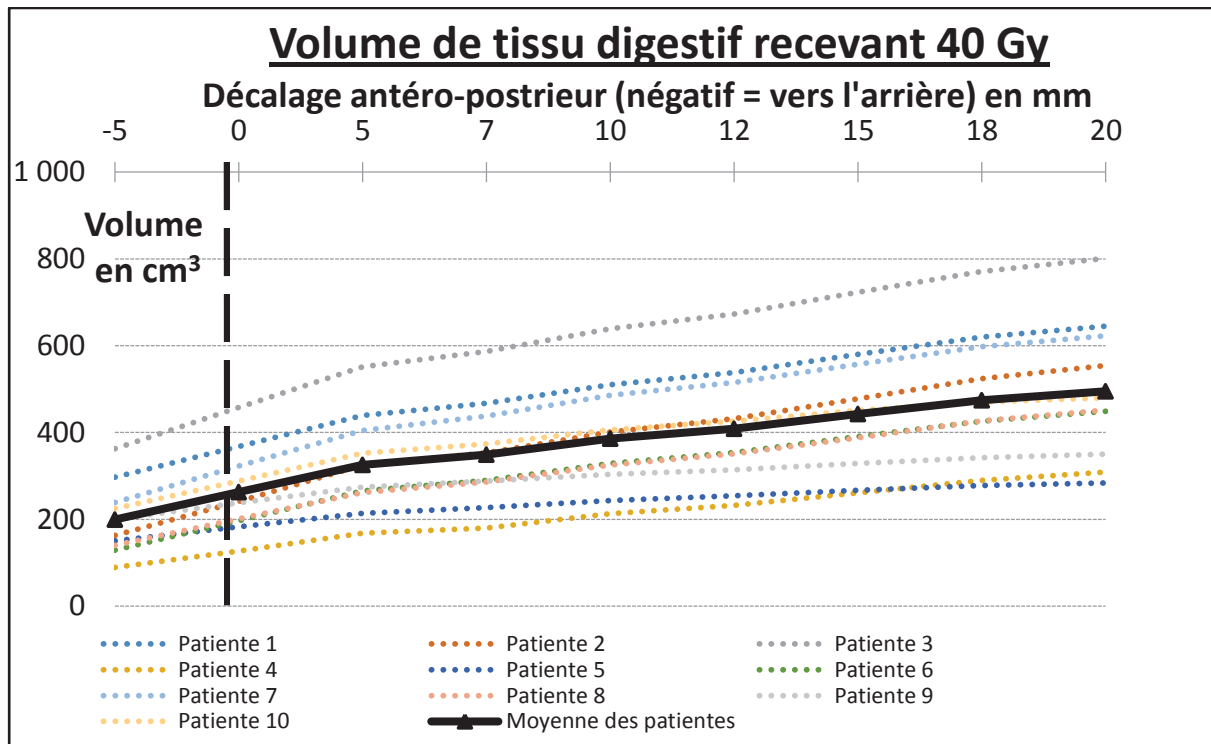
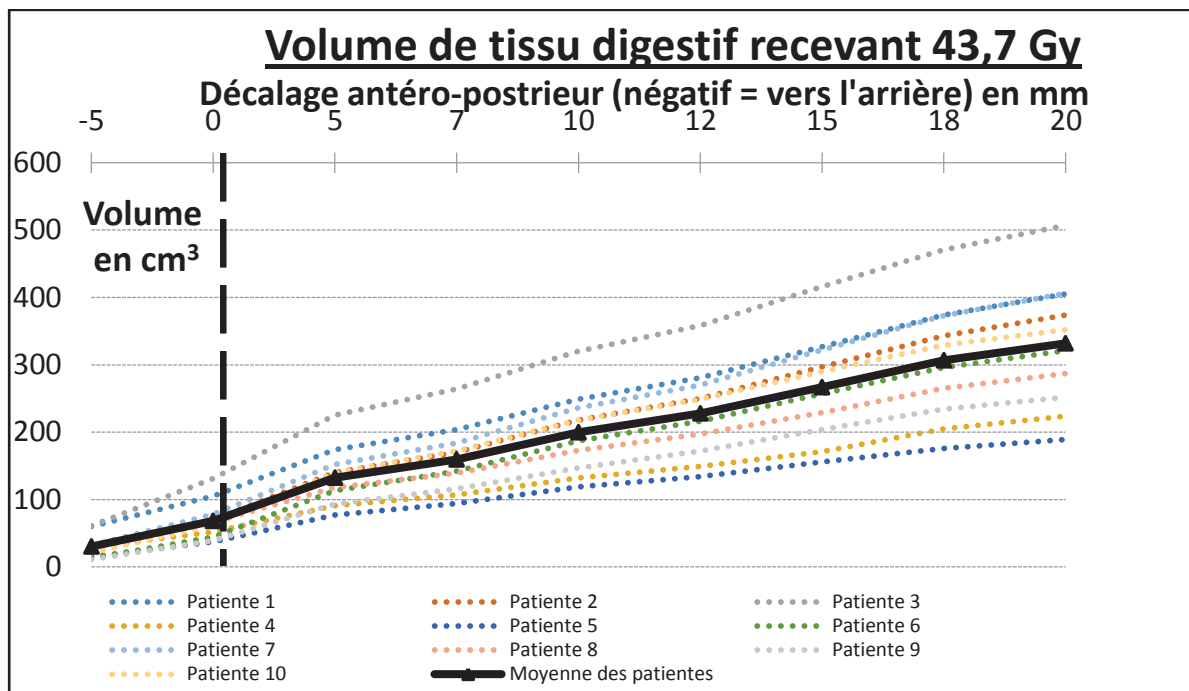


Figure 17



iii) Décalage crânio-caudal :

La dose reçue par le tissu digestif augmentait en cas de décalage supérieur (crânial) et diminuait en cas de décalage inférieur (caudal (figures 18 à 21) :

La Dmoy augmentait en moyenne de 3,1 Gy (15%) pour un décalage crânial de 10mm, 4,6 Gy (21%) pour 15mm et 6,1 Gy (29%) pour 20 mm.

La Dmax augmentait en moyenne de 0,5 Gy pour un décalage crânial de 10mm et jusqu'à 1 Gy pour 20mm. Aucune patiente n'a présenté de points chauds supérieurs à 49Gy.

Le V40 augmentait en moyenne de 47mL (18%) pour un décalage crânial de 10 mm, de 75mL (29%) pour 15mm et 105mL (40%) pour 20mm. Pour une patiente (10%), le V40 dépassait 500mL, dès un décalage crânial de 7mm. Pour cette patiente, le V40 initial était le plus élevé de la série (458mL). Aucune autre patiente n'a présenté un V40 supérieur à 500mL après un décalage crânial.

Le V43,7 augmentait en moyenne de 31mL (45%) pour un décalage crânial de 10mm, 54mL (78%) pour 15mm et 77mL (113%) pour 20mm. Aucune patiente n'a présenté un V43,7 supérieur à 200mL après un décalage crânial.

Figure 18

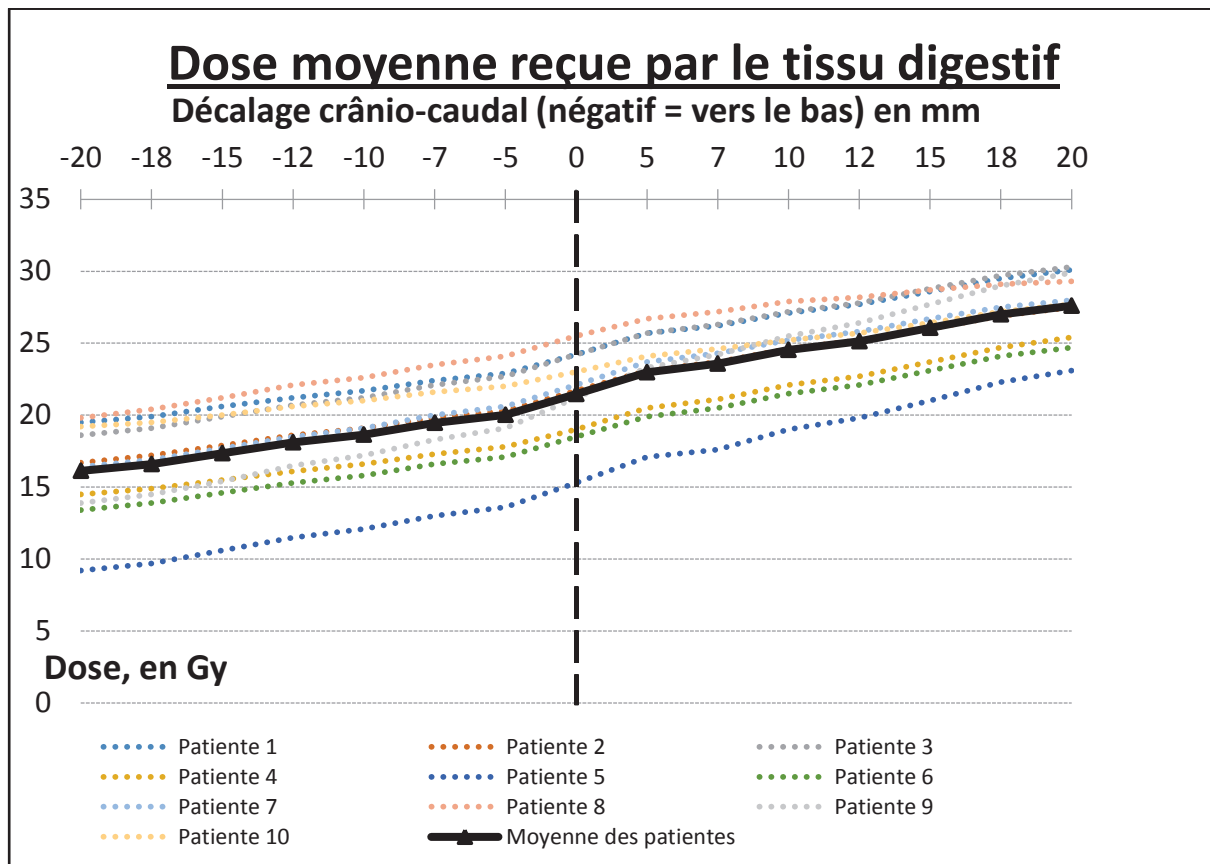


Figure 19

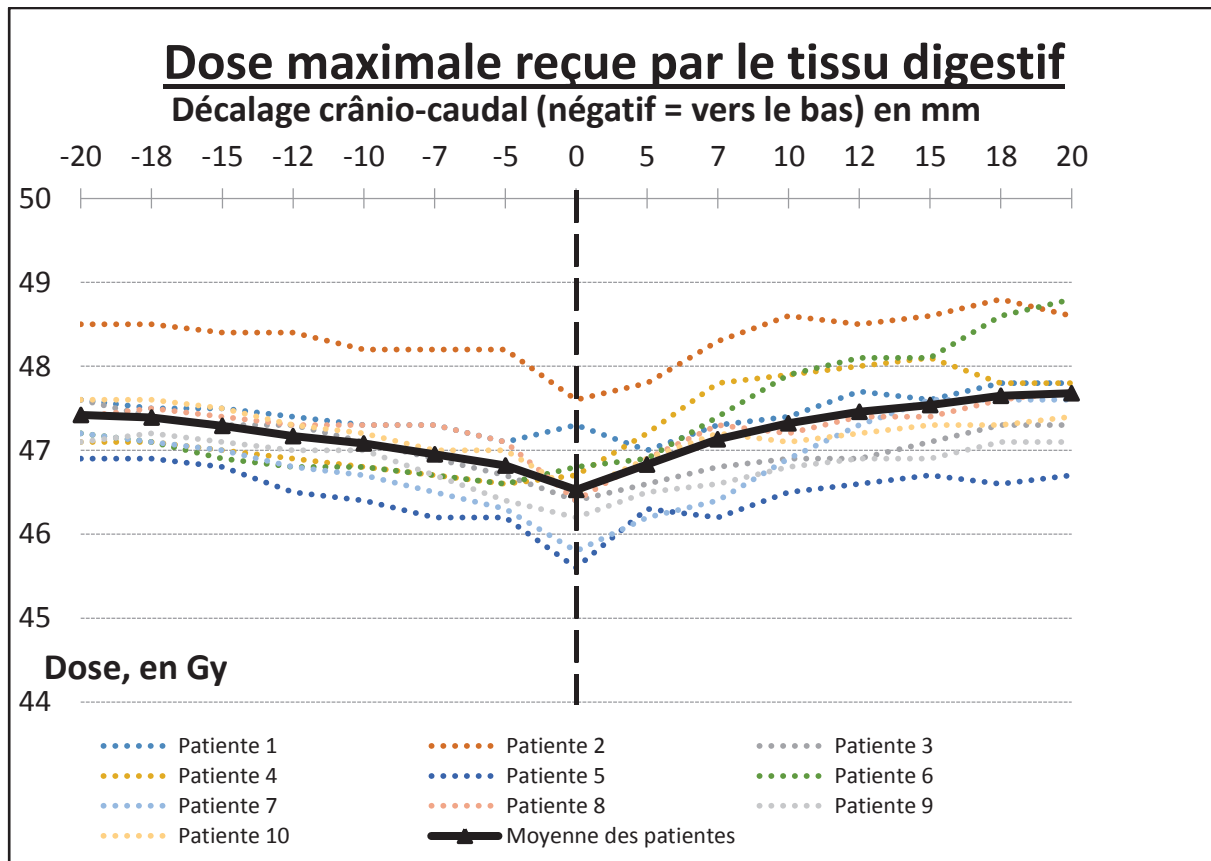


Figure 20

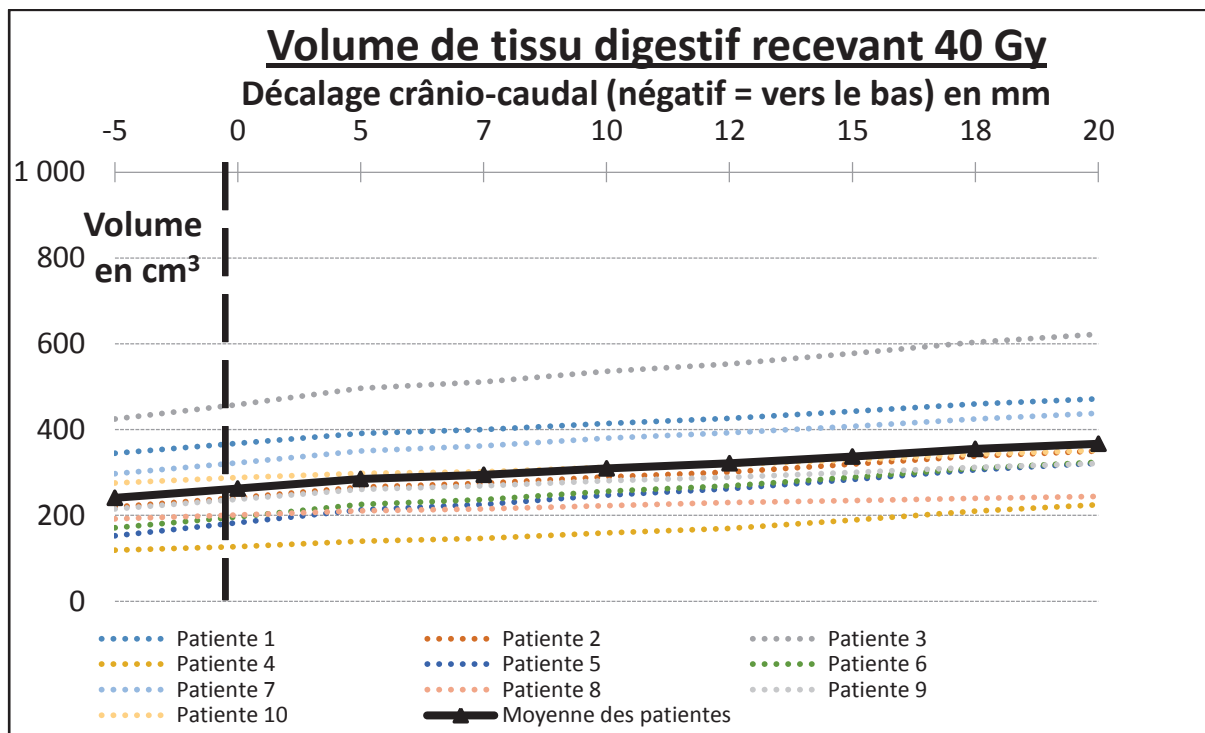
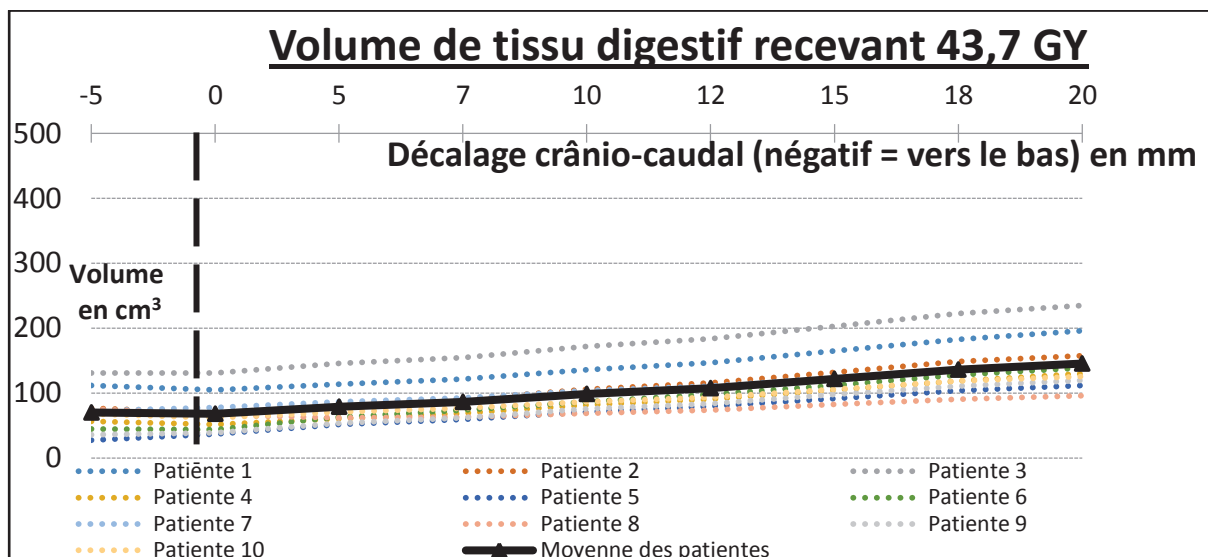


Figure 21



Au total, l'augmentation de la Dmoy était plus importante pour un décalage crânial, alors que les volumes irradiés à dose élevée (40Gy et 43,7Gy) augmentent plus en cas de décalage antérieur. Cela traduit une augmentation du volume irradié à doses intermédiaires ou faibles en cas de décalage supérieur, et plutôt une augmentation du volume irradié à fortes doses en cas de décalages antérieurs.

C) Discussion

Pour des raisons d'acquisition des CBCT, il n'était pas possible de recalculer les distributions de doses directement sur les CBCT.

C'est pour cela que nous avons procédé en 2 étapes, en reportant d'abord la matrice de dose du scanner dosimétrique sur le CBCT pour analyser la dose au CTV pelvien puis en décalant l'isocentre sur le scanner dosimétrique pour simuler les effets d'un recalage sur tissu mou.

Etant donné l'incertitude des déformations de dose, nous n'avons pas effectué de recalages déformables.

Pour des raisons pratiques liées à l'organisation du service et du surcroît de temps nécessaires pour réaliser ces CBCT, ils n'ont été réalisés que sur un mode hebdomadaire, traduisant donc la réalité d'une seule séance sur l'ensemble des séances de la semaine, ce qui ne reflète qu'une partie du traitement.

Dans 5 cas, un décalage supérieur à 10 mm n'était pas associé à une portion du CTV réel hors du PTV planifié. Cela traduit la difficulté à la fois du recalage sur tissu mou et du contourage sur les CBCT, et témoigne de la variabilité de ces approches.

Les remplissages vésicaux pouvaient être très différents d'une patiente à l'autre. Elles avaient pourtant reçues les mêmes consignes et toutes nous ont assuré les appliquer. Cela traduit la grande variabilité individuelle du métabolisme. Une éventuelle adaptation de ces consignes d'hydratation pourrait se réaliser, mais uniquement après le scanner dosimétrique, nécessitant de le répéter. C'est d'ailleurs réalisé en routine clinique lorsque le remplissage vésical est minimal ou au contraire majeur.

Comparativement à la vessie, les volumes rectaux lors du scanner dosimétrique étaient plus homogènes. Mais contrairement à la vessie qui a une cinétique de remplissage stéréotypée, le rectum peut se déformer de manière très importante, se contorsionner, se remplir uniquement à certains niveaux, et deux rectums de volume identique peuvent avoir des morphologies très différentes et donc un retentissement lui aussi différent sur l'utérus.

Concernant le CTV ganglionnaire, les conséquences dosimétriques d'un décalage de l'isocentre ne devenaient significatives (moins de 95% du CTV recevant 95% de la dose prescrite) qu'à partir de décalages d'au moins 12 mm, la marge pour construire le PTV à partir du CTV étant de 7mm. La couverture du volume cible restait correcte malgré des décalages supérieurs à la marge du PTV à cause d'une conformité plus faible du traitement au niveau ganglionnaire qu'au niveau pelvien, une frange de tissu sains périganglionnaire, digestif ou osseux recevant encore 95% de la dose prescrite, le PTV étant presque intégralement couvert par 100% de la dose prescrite. Ces résultats sont très dépendants des solutions technologiques et des processus d'optimisation. Des techniques différentes, plus conformées (notamment les techniques de radiothérapie rotationnelle modulée ou hélicoïdale) sont susceptibles de voir une diminution plus précoce et plus rapide de la dose reçue aux ganglions en cas de décalage de l'isocentre

D) Conclusion de l'étude

Dans cette série, un recalage sur tissu mou, centré sur le col utérin ou la cicatrice vaginale en post-opératoire, entraînait un décalage de plus d'1 centimètre par rapport à un recalage osseux dans 28% des séances.

Pour les patientes traitées pour un cancer du col utérin en place, une partie du CTV recontouré sur le CBCT était hors du PTV planifié dans 48% des séances, et une partie du CTV recevait moins de 95% de la dose prescrite dans 41% des séances. Néanmoins, le volume de CTV ne recevant pas 95% de la dose prescrite était faible (3,1% en moyenne). Les cas de variations extrêmes étaient liés à variation de la paroi vésicale postérieure.

Une stratégie de recalage sur le col utérin pour assurer une couverture correcte de l'utérus risque d'entraîner une diminution de la dose reçue aux ganglions iliaques, avec l'apparition de

points froids dès 5 mm de décalage latéral ou supérieur et 7 mm de décalage antéro-postérieur ou inférieur. De plus, le tissu digestif subit une augmentation de la dose qu'il reçoit, notamment en cas de décalages de l'isocentre vers le haut ou vers l'avant.

VIII) PROBLEMATIQUE DES

MOUVEMENTS EN RADIOTHERAPIE

PELVIENNE :

Comme on vient de le voir, le volume cible en radiothérapie gynécologique se situe entre 2 organes creux (vessie et rectum) dont le remplissage est variable. Les modifications d'anatomie de ces organes ont des effets pouvant être importants sur la position exacte du volume cible entre les séances de traitement (mouvements interfractions) ou même pendant la séance (mouvements intrafractions). Ces mouvements peuvent avoir un effet sur les résultats de la radiothérapie.

En 1995, Kim et al (71) publiaient une série de 34 patientes traitées en radiothérapie 2D conventionnelle à 4 faisceaux (2 AP et 2 latéraux opposés mis en place sur des repères osseux avec des caches arbitraires pour le rectum) ayant eu un scanner initial. Ils ont mis en évidence que les patients ayant des marges considérées à posteriori comme insuffisantes sur le scanner (une limite de champ à moins de 1 cm du volume à traiter) avaient une moindre efficacité du traitement, passant de 100 % de contrôle local à 3 ans pour les stades IB à 71 %, et passant de 88 à 50 % pour les stades II. Ils ont été les premiers à montrer que l'imprécision du traitement en radiothérapie pelvienne était corrélée à une baisse d'efficacité du traitement.

Les premières études sur les mouvements des organes pelviens lors de la radiothérapie datent du milieu des années 90. L'étude de Hoskin et al (72) montre indirectement que la position du col utérin est liée au bord antérieur du rectum, avec une variation interfractions pouvant atteindre jusqu'à 22 mm.

A) Mouvements :

1) Mouvements utérins

L'étude de Buchali et al. en 1999 (73) sur 29 femmes a montré le rôle du remplissage vésical et rectal sur la position de l'utérus et du col utérin. En réalisant des scanners vessie et rectum vides puis artificiellement remplis, ils ont retrouvé des valeurs médianes de déplacement du corps utérin de 7mm en CC et 4mm en AP, le col n'ayant qu'un mouvement médian de 4mm en CC. Le remplissage étant artificiel, le volume vésical était faible (175mL en moyenne pour une vessie pleine). Ils ont aussi montré que le remplissage vésical diminuait la dose reçue à la vessie, alors que le remplissage rectal n'avait pas d'impact sur la dose qu'il recevait. Ils recommandaient des marges de 15 mm en supérieur, de 6 mm en inférieur, et de 9 mm en AP.

L'étude de Kaatee et al en 2002 utilisait des marqueurs fiduciaires intra-cervicaux (74). En dépit d'une fixation imparfaite de ces fiduciaires, ils retrouvaient des mouvements nécessitant une marge de PTV de 11 mm.

En 2008, Taylor et Powell (75), en réalisant 2 IRM à 24h d'intervalle retrouvaient un déplacement moyen du col utérin de 2,7 mm +/- 2,8 en AP, 4,1 mm +/- 4,4 en CC et 0,3 mm +/- 1 en DG, alors que le déplacement moyen du corps utérin était de 7 mm +/- 9 en AP, 7,1 mm +/- 6,8 en CC et 0,8 mm +/- 1,3 en DG.

Van de Bunt et al. (76) ont réalisés des IRM hebdomadaires à 20 patientes. Ils retrouvent la nécessité d'une marge de 24 mm en antérieur, 17 mm en postérieur, 12 mm à droite, 16 mm à gauche, 11 mm en supérieur et 8 mm en inférieur pour couvrir convenablement le CTV. Les marges pour couvrir le GTV étaient plus petites, respectivement de 12, 12, 12, 11, 4 et 8 mm. Ils n'ont pas pu corrélérer ces déplacements au remplissage rectal ou vésical.

En 2002, E. Weiss et al. (77) se sont intéressés à l'épargne digestive selon la position du patient. Ils ont utilisé des IRM pour la planification et pour le suivi pendant le traitement, et ont trouvé une mobilité du corps utérin de 1,5 mm +/- 12,6, montrant la mobilité de l'utérus dans le pelvis malgré le décubitus ventral, avec des bascules utérines passant d'une antéflexion à une rétroflexion ou inversement.

En 2004, l'équipe coréenne de Huh et al (78) confirmaient ces mouvements de bascule, et retrouvaient que 18 % des patientes avaient une variation de l'angle utérin supérieur à 30°, et que les facteurs prédictifs de mouvements de l'utérus étaient une tumeur supérieure à 4cm et l'âge inférieur à 60 ans. Ils ont aussi retrouvé un impact de la diminution du volume tumoral sur la position et l'angulation de l'utérus.

Deux autres études, celles de Van de Bunt et al. en 2006 (79) et celle de Beadle et al. en 2009 (80) se sont spécifiquement intéressées à l'involution du CTV. Ils retrouvent respectivement une diminution volumétrique de 46 % après 30 Gy et une diminution de 62,3 % après 45 Gy. L'étude de Van de Bunt (79) montre aussi l'intérêt de replanifier une fois le volume diminué afin de diminuer la dose à l'intestin grêle, et l'étude de Beadle (80) retrouve un déplacement maximal du centre de gravité utérin de 23 mm en supérieur, 13 mm en inférieur, 17 en antérieur, 18 en postérieur et moins de 10 mm en latéral.

En associant radiothérapie externe et curiethérapie endocavitaire, l'équipe de C. Lee et al (81) retrouve une disparition clinique de la tumeur à une dose moyenne de 61,5 Gy, et estiment que la dose pour avoir une réduction de 50 % du volume est d'environ 31 Gy. Ils retrouvent aussi des mouvements du col utérin, avec une médiane de 10 mm en DG, 8 mm en CC, et 16 mm en AP pour des mouvements maximum de 24 mm, 36 mm et 23 mm respectivement.

2) Mouvements des ganglions :

Deux abstracts se sont intéressés spécifiquement aux mouvements interfractions des ganglions pelviens en radiothérapie pour cancers du col (82,83). Ils sont divergents quant à leurs résultats et recommandations. Celui présenté par Velema et al.(82) met en évidence des translations médianes du CTV ganglionnaire de 7 à 30mm, en comparant le scanner initial à un scanner réalisé à 40 Gy. Celui présenté par Schippers et al.(83) s'est intéressé aux mouvements spécifiques des adénopathies (et non de l'ensemble du CTV), analysés en réalisant des IRM hebdomadaires en cours de radiothérapie, et ils retrouvent des mouvements nécessitant des marges anisotropiques de 5 à 9 mm pour couvrir correctement les ganglions.

En attente de plus de précisions sur ces études, on ne peut pas tirer de conclusions formelles sur les mouvements ganglionnaires.

3) Situation adjuvante :

A. Jhingran et al. (84) ont retrouvé, chez 19 patientes traitées en post-opératoire, un mouvement médian du CTV de 6 mm en DG, 15 mm en AP et 12 mm en CC, avec là encore des mouvements parfois supérieurs à 20 mm en AP et CC. Jürgenliemk-Schulz et al. (85) avaient retrouvé un mouvement du CTV vaginal compris dans des marges de 23 mm en AP, 15 mm en CC et 18 mm en DG. Une marge isotropique de 15 mm permettait de traiter correctement (moins de 5 % du CTV non couvert par le PTV) 96,7 % des séances, alors qu'une marge de 10 mm ne permettait de traiter correctement que 79,5 % des séances, traduisant une faible portion du volume hors du PTV en cas de mouvements importants.

4) Intrafraction :

D'autres équipes se sont intéressées aux mouvements du volume cible en intrafraction. En 2004, l'équipe de R. Yamamoto et al. a publié une étude sur douze patientes suivies par imagerie kV orthogonales obliques (86) après implantation de fiduciaires. Ils traitaient les patientes en RC3D, et réalisaient une imagerie entre chaque faisceau, et réalisaient ensuite des décalages si nécessaires avant le nouveau faisceau. 2 patientes ont eu une chute du fiduciaire avant le traitement, et 105 mesures ont été réalisées chez les 10 patientes restantes. Ils n'indiquent pas le déplacement moyen, médian ou maximal, mais 95% des déplacements étaient compris dans les intervalles de 1,4 à 3,4 mm en GD, 1,9 à 2,5 mm en CC et 2,4 à 4,2 mm en AP. Ils devaient en moyenne réaliser 1,8 décalage de table par séance (de 0 à 6) pour corriger des déplacements supérieurs à 5 mm, sur des séances de presque 10 minutes en moyenne. En tenant compte des erreurs de repositionnement initiales, ils estimaient le PTV nécessaire en l'absence de marqueurs fiduciaires à une marge de 10 mm en DG et presque 13 mm en CC et AP.

Ces résultats concordent avec ceux publiés par Chan et al. en 2008 (87), qui ont réalisé des ciné-IRM chez 20 patientes pour simuler les déplacements pendant une séance de traitement par RCMi. Ils retrouvent que 90 % des mouvements intrafractions sont compris dans une marge de 10 mm pour le fond utérin et de 4,5 mm pour le col utérin, mais que des marges de 40 mm pour le fond et 15 mm étaient nécessaires pour assurer une couverture complète lors de 90% des séances.

Ces différences entre mouvements du col et du corps utérin ont aussi été décrites par Collen et al. en 2010 (88). Ils ont réalisé des MVCT avant et après traitements. Ils retrouvent un déplacement du col utérin de 0,4 +/- 10 mm en antérieur, - 3,0 +/- 6,9 mm en postérieur, 2,2 +/- 8,0 mm en supérieure, 0,5 +/- 5,0 mm en inférieur, - 3,5 +/- 4,9 mm vers la gauche et 0,2 +/- 4,5 mm vers la droite, alors que les mouvements utérins étaient de 3,3 +/- 12 mm en antérieur, 0,3 +/- 11,7 mm en postérieur, 6,1 +/- 11,6 mm en supérieur, 5,0 +/- 11,2 mm en inférieur, 0,7 +/- 8,1 mm vers la gauche et - 0,6 +/- 8,1 mm vers la droite. Les mouvements du patient étaient de l'ordre de 1 mm durant la séance.

B) Solutions Techniques Pour La Radiothérapie Guidée Par L'image (IGRT)

Avec la démocratisation des équipements d'imagerie, certaines équipes ont développé des stratégies de radiothérapie guidée par l'image (IGRT) dans les cancers pelviens, utilisant des systèmes d'imagerie embarquée comme les CBCT (89), des scanners séparés (90,91) ou par résonance magnétique (92,93). L'équipe de N. Tyagi (89) a réalisé des CBCT quotidiens pour 10 patients ayant un cancer du col utérin avec tumeur en place. Ils ont retrouvé qu'une marge uniforme de 15mm ne suffisait pas à couvrir l'intégralité du CTV dans 32 % des séances, mais que le volume qui était hors de telles marges était très faible, (4 mL en moyenne, 21 mL au maximum). Pour être sûr de traiter le CTV en intégralité à chaque séance, ils avaient besoin de prévoir une marge de 35 mm pour construire le PTV à partir du CTV initial. Ils ont pu corrélérer les déplacements dans le sens AP principalement au remplissage rectal, une augmentation de 10 mL entraînant un décalage de 0,25 mm en supérieur et de 0,52 mm en AP, et les déplacements dans le sens CC principalement au remplissage vésical où une majoration du volume vésical de 10 mL entraînait un décalage en supérieur de 0,11 mm.

L'étude de Han et al. (90) retrouve une stabilité de l'HDV du CTV en réalisant des évaluations scannographiques hebdomadaires, et celle de Lee et al. (91) retrouve des mouvements de l'utérus plus faibles que dans les autres études, avec l'utilisation d'une contention en décubitus ventral à visée d'immobilisation digestive, mais ils n'ont réalisé de scanner que pendant les 3 premières semaines de traitement.

L'étude de Stewart et al. (92) est plus complexe. Ils ont réalisé une IRM hebdomadaire aux patientes présentant une tumeur en place, et ont analysé l'impact dosimétrique d'une marge

de 3mm avec replanification hebdomadaire. Sans replanification hebdomadaire, 23 de leurs 33 patientes avaient une couverture qu'ils jugeaient acceptable (plus de 95 % de la dose dans 98 % du volume), alors que toutes les patientes avaient une couverture acceptable avec la replanification hebdomadaire. Néanmoins, les patientes avaient des consignes strictes à suivre avant de réaliser ces IRM (laxatifs à type de préparation colique, vidange vésicale puis apport de 500mL d'eau par voie orale), peu compatibles avec un traitement quotidien, et qui ont probablement minimisé l'impact des variations de remplissage rectal et vésical qui n'ont pas été analysées.

L'équipe canadienne de Lim et al. a publié en 2009 les résultats d'une étude sur 20 patientes ayant eu des IRM hebdomadaires (93), réalisées avec préparation colique et vésicale préalable. Ils ont simulé des traitements en RC3D, RCM120 (RCMI avec marges de 20mm) et RCM15 (RCMI avec marges de 5mm). Ils ont retrouvé une diminution de la dose moyenne au GTV pour la RCM15, passant de 49,2 Gy à 48,65 Gy, avec une couverture correcte du PTV pour 19 patientes sur 20. La dernière patiente a eu un sous dosage de la partie inférieure du corps utérin liée à une bascule postérieure.

Les résultats disponibles dans la littérature, bien que très hétérogènes sur leurs solutions techniques et les paramètres analysés, sont dans l'ensemble cohérents avec nos résultats. Nous avons retrouvé également de plus amples déplacements en AP et en CC qu'en DG, avec l'impression que seuls les remplissages vésicaux supérieurs à 300 mL avaient un impact sur la position du CTV, alors qu'une petite vessie se remplissant peu entraînait des modifications surtout en crânial, pouvant faire basculer légèrement un utérus très antéversé, et qu'une grosse vessie « sous tension » se remplissant ou se vidant peu entraînait un changement de sa paroi postérieure, influant sur l'axe AP au niveau du col et entraînant une bascule du fond utérin. On a pu d'ailleurs trouver 10 situations où malgré un décalage du col utérin inférieur aux marges du PTV, une partie du corps utérin s'est retrouvé en dehors du PTV, pour un faible volume.

Pour le rectum, la relation semble moins évidente, notamment car il peut se remplir de façon différente, selon la présence d'une selle ou d'un gaz et sa localisation dans l'ampoule rectale. A volume identique, deux rectums peuvent être très différents, ce qui est beaucoup moins vrai pour la vessie. Contrairement ce que retrouve l'étude de Tyagy et al.(89), la relation ne nous semble pas strictement linéaire entre remplissage des organes creux pelviens et déplacements du CTV.

Concernant la fonte tumorale, les données concordent pour retrouver une diminution de l'ordre de 50 % du volume en fin de radiothérapie externe, liée à une diminution du GTV et souvent à la disparition de la rétention utérine. L'importance de cette diminution est liée aux modalités de traitement, l'équipe de Lee (81) retrouvait une disparition du GTV clinique en fin de traitement, mais ils débutaient la curiethérapie pendant la radiothérapie externe.

En comparant simplement les études entre elles, on peut observer que les études retrouvant les mouvements les plus importants sont les études avec le plus de mesures. Cela laisse penser à une certaine irrégularité dans les mouvements de l'utérus, et qu'il est nécessaire d'avoir des études avec un nombre important de patientes et des mesures répétées sur l'ensemble du traitement pour refléter toute l'amplitude des mouvements utérins.

Concernant la dose, peu d'études ont fait de réelles sommations de doses (92). Faire comme nous l'avons fait la sommation des doses moyennes ne permet que d'estimer grossièrement la dose moyenne réellement reçue par l'organe (94). La seule façon d'obtenir une dose correspondant à la réalité des traitements est de réaliser une imagerie volumétrique par kV CBCT ou MVCT, quotidiennement, d'y appliquer les faisceaux de traitement et calculer la distribution de doses pour la séance en question, puis de fusionner les différentes séances en additionnant non pas les HDV mais les doses reçues par chaque voxel, recalés de manière parfaite sur chaque imagerie. Les techniques de fusion déformables pourraient permettre de réaliser de telles sommations, mais leur réalisation reste difficile en routine clinique et les résultats sont soumis à caution et restent encore à valider cliniquement (95,96).

C) Importance des marges

L'ensemble de ces données suggère la nécessité d'employer des marges supérieures à 10 mm pour construire le PTV, probablement 20 mm voire plus, ou des marges variables selon la direction et la localisation (fond vaginal, col et corps utérin) (97). Mais augmenter ces marges n'est pas sans conséquences. A. Ahamad et al (98) ont publié en 2005 l'impact des marges sur la dose à l'intestin grêle, et retrouvent que même si une technique comme la RCMI permet de réduire les doses à l'intestin grêle de manière significative, une marge de 15 mm augmentée à 20 mm en antérieur double presque en moyenne les volumes d'intestin grêle recevant une dose supérieure à 30 et à 45 G par rapport à une marge de 5 mm augmentée à 10 mm en antérieur. Ces marges étaient appliquées de manière identique au CTV pelvien post-opératoire et au CTV ganglionnaire. Lim et al. (93) retrouvaient aussi en 2009 un impact de la diminution des marges, principalement sur la vessie, et moins sur le recto sigmoïde. Ils ne retrouvaient pas d'impact sur l'intestin grêle. Les différences de volume planifié, ainsi que les modalités de délivrance de la RCMI ont probablement un rôle pour expliquer cette divergence de résultats.

D) Autres problématiques de la RCMI et de l'IGRT des cancers du col utérin

Une problématique de la RCMI dans la radiothérapie pelvienne qui rend difficile la comparaison des études dans ce domaine, est la variabilité entre les traitements, liée aussi bien à la délinéation du CTV (41,99) qu'à la planification du traitement (100).

En 2003, E. Weiss et al. publiaient une étude comparant la délinéation du CTV par des radiothérapeutes à celle faites par des gynécologues (99). Ils ont retrouvé une concordance pour ce qui est du choix des structures à risque d'envahissement infra-clinique, mais les volumes variaient de manière importante, avec le plus grand CTV 4,9 fois plus gros que le plus petit. Le centre de gravité des CTV pouvaient varier de 26,3 mm au maximum. Les gynécologues ayant tendance à faire des contours plus reproductibles les uns des autres que les oncologues radiothérapeutes.

Le RTOG a publié des recommandations de délinéation en 2011 (41), et recommandent de réaliser les contours avec l'aide d'une IRM fusionnée. Ils recommandent des marges de PTV 15 à 20 mm associées à un recalage sur tissus mous centrés sur le CTV, et de prendre sinon des marges supérieures. Ils ne recommandent pas d'employer des techniques d'IMRT sans IGRT, et émettent des réserves quant à l'utilisation de fiduciaires.

On peut aussi se poser la question de la modalité de l'imagerie quotidienne, avec l'emploi des kV CBCT ou des MV CBCT. Il n'existe pas de données montrant la supériorité d'une technique par rapport à l'autre, les 2 ayant été évaluées indépendamment (89,101) sans comparaison directe.

La plupart de ces études ne se sont intéressées qu'au CTV tumoral, mais un décalage important centré sur le CTV tumoral risque de faire sortir du champ de traitement une partie du CTV ganglionnaire, dont les marges sont habituellement inférieures à 10 mm. Nous manquons de données dans la littérature évaluant l'impact sur le CTV ganglionnaire du décalage sur le CTV tumoral. Dans notre série, pour assurer une couverture correcte du CTV ganglionnaire, le décalage ne devait pas être supérieur à 12mm en latéral et en inférieur, à 15mm en arrière et en haut et 18mm en avant, bien que la marge du PTV n'était que de 7mm. Ces résultats sont à rapporter à la méthode d'optimisation utilisée, d'autres méthodes d'optimisations plus conformées s'exposant à une décroissance plus importante de la couverture pour des décalages plus faibles.

Il faudra aussi tenir compte d'éventuelles modifications de la distribution de dose, notamment en RCMI avec de multiples segments de petite taille, de ces décalages parfois important qui peuvent interposer entre la source et la cible une structure osseuse qui se trouvait sous les lames au moment de la planification, ou au contraire faire sortir cette structure du segment. Un

changement dans la densité des tissus traversés risque d'entraîner des sous-dosages du CTV et un surdosage des OAR, la densité des tissus réellement traversés pouvant être différente de la densité prévue lors du scanner (interposition d'une structure osseuse ou d'une bulle d'air).

On peut tracer des parallèles avec la radiothérapie prostatique ou rectales, où les problématiques de repositionnement et de mouvements prennent aussi de l'importance (102–106). L'importance du repositionnement et de la précision augmente avec la dose totale délivrée. En radiothérapie prostatique, la preuve a été apportée du bénéfice clinique à réaliser une RCMI avec IGRT lors de l'escalade de dose en radiothérapie externe (107). L'impact dosimétrique sur le volume cible ganglionnaire d'un recalage centré sur la prostate a été étudié (108). Adamczyk et al. ont réalisé des CBCT aux patients en cours de traitement par IMRT pour cancer de prostate nécessitant une irradiation ganglionnaire et des vésicules séminales, ont effectué des recalages centrés sur la prostate, et ont appliqué secondairement le même décalage à l'isocentre sur le scanner dosimétrique afin de pouvoir recalculer la distribution de dose après décalage. Ils ont mis en évidence une dégradation de la couverture ganglionnaire (définie comme moins de 99% du volume recevant 95% de la dose) dans 13,4% des cas, significativement en lien avec des décalages supra-centimétriques. Des modifications significatives des doses maximales et minimales reçues par le CTV ganglionnaire étaient associées à ces décalages. Ils ont calculé que les marges à appliquer au CTV ganglionnaire pour couvrir correctement l'ensemble des séances avec recalage centré sur la prostate étaient de 12,2 mm en CC, 1,9 mm en AP et 3,9 mm en DG.

E) Solutions de prise en compte des mouvements

Etant donné ces mouvements interfractions important, une stratégie les prenant en compte est nécessaire. Le plus simple est de prendre une marge importante sur le volume cible utérin en réalisant un recalage osseux. Dans notre étude, il aurait fallu une marge de 21 mm dans le sens antéro postérieur, de 16 mm en crânio-caudal et de 14 mm en latéral pour couvrir l'intégralité des mouvements interfractions de l'utérus, sans tenir compte des mouvements intrafractions ou d'erreurs de repositionnement. Une telle marge signifie forcément une irradiation de volumes conséquents de rectum et de vessie, probablement du même ordre qu'en RC3D. Dans notre étude, une marge plus réduite de 10 mm permettait de couvrir correctement le PTV dans 55% des séances, le pourcentage de volume cible non couvert restant faible (3,1% du CTV).

Un recalage sur tissu mou permettrait théoriquement de réduire l'amplitude des marges. Mais un tel recalage risque d'entraîner un sous-dosage du volume ganglionnaire qui lui est fixe par rapport au cadre osseux. Pour éviter ce sous dosage du volume ganglionnaire, il faudra augmenter les marges qui lui sont appliquées, au prix de toxicités majorées, notamment

digestives mais aussi hématologiques par sur-irradiation du tissu hématopoïétique pelvien, ce qui limitera le bénéfice des techniques de modulation d'intensité.

On peut envisager, théoriquement, de traiter séparément les volumes utérins et ganglionnaires, avec à chaque fois un recalage adapté. Une telle prise en charge serait d'une extrême complexité dosimétrique, avec des recoupes entre les volumes et les doses et doublerait le temps de traitement avec un risque d'erreur en cas de mauvais recalage. Il ne serait pas non plus possible de garantir que le traitement délivré serait bien le traitement planifié, car des décalages variables entre les phases de traitement ne peuvent pas être prises en compte de manière anticipée, avec un risque de toxicité nettement majoré si de fortes doses se recourent.

Certaines équipes ont développé des flux de travail où on choisit le plan de traitement par rapport à l'anatomie du patient au moment de la séance. Le calcul de la dose reçue par le patient en fin de traitement devient très complexe, avec une incertitude liée à la sommation de différents plans sur différentes anatomies qui nécessite des déformations de dose. De la même façon, on pourrait recréer un plan de traitement quotidien, adapté à l'anatomie quotidienne du patient, en adaptant la balistique et la fluence des faisceaux de traitements et en tenant compte des doses précédemment délivrées. Une telle approche serait très consommatrice de ressources, humaines et informatiques, nécessaires à la replanification et au contrôle de ce traitement adapté quotidiennement, incompatibles aujourd'hui avec les solutions généralisables en routine clinique. Ces procédures de traitement seraient encore plus sujettes aux difficultés rencontrées lors des sommations de dose sur différentes anatomies, avec un risque de méconnaître un sous-dosage ou un surdosage.

F) Difficultés du recalage sur tissu mou :

La réalisation en pratique courante du recalage sur tissu mou nécessite certaines capacités technologiques. Il faut pouvoir identifier le tissu mou servant au recalage, idéalement le volume cible. Il peut être visualisé de manière directe (CBCT, MVCT) mais peut aussi être visualisé indirectement par l'emploi de fiduciaires. Mais l'identifier ne suffit pas. Il faut pouvoir, au poste de traitement, effectuer un recalage optimal, avec les translations dans les 3 plans de l'espace. Mais ces volumes cibles peuvent se déformer, pivoter ou basculer et nécessitant de corriger la position du patient avec des mouvements de rotation dans les 3 dimensions de l'espace. Les tables de traitement ne permettent souvent qu'une rotation du pied de table (rotation autour d'un axe vertical, mouvement de lacet). De plus, la correction des autres axes de rotation (tangage transverse et roulis horizontal) sur plusieurs degrés risque de positionner le patient de manière inconfortable, avec une sensation de glissement et de bascule dans le vide, avec un risque de mouvement accru pendant la séance de traitement.

Si le volume cible est le siège de déformations et de plicatures, le gain dosimétrique à réaliser un recalage centré sur une portion du volume risque d'être annulé par la perte sur une autre partie du volume. C'est un phénomène qu'on peut constater fréquemment avec une bascule du corps utérin sur le col (en avant ou en arrière) en fonction des remplissages vésicaux et rectaux. Cela nécessitera de réaliser des compromis si le PTV ne permet pas de couvrir correctement l'ensemble du volume cible.

Le bénéfice clinique ou dosimétrique d'un tel recalage sur tissu mou n'est pas démontré pour l'instant. On peut imaginer diminuer les doses reçues par la vessie et le rectum, ce qui améliorerait probablement la tolérance du traitement. Néanmoins, l'impact sur une diminution de la toxicité tardive reste hypothétique étant donné la dose reçue par les organes pelviens au cours du premier temps de traitement (46Gy en dose maximale sur une partie des organes), et la toxicité tardive modérée pour des traitements délivrant des doses plus importantes sur l'ensemble d'un organe (50Gy pour des radiothérapies du rectum, 60 Gy ou plus pour le canal anal, 66 Gy pour la vessie). Le bénéfice clinique ne pourra qu'être faible, le gain dosimétrique d'un recalage sur le col utérin étant probablement inférieur au gain dosimétrique du passage de la RC3D à la RCMI.

La problématique du recalage sur tissu mou est aussi réglementaire. Les tâches de recalage par imagerie guidée sont de responsabilité médicale. La délégation de tâche aux manipulateurs en électroradiologie (MER) est possible (109), sous certaines conditions de contrôle et de formation. Elle est d'ailleurs fréquemment déléguée pour les recalages guidés par imagerie planaire orthogonale, simple ou avec repères fiduciaires, sur la base de données scientifiques confirmant la reproductibilité de ces techniques entre MER et radiothérapeutes. On manque de données concernant les techniques d'imagerie guidée volumétrique (CBCT, MVCT), rendant la délégation quotidienne d'un recalage sur tissu mou aux seuls MER difficile, et nécessitant donc une intervention médicale pour la réaliser. Même si cette intervention peut se faire à distance avec l'outil informatique approprié, cela risque d'impacter négativement les durées des séances, avec un processus de plus en plus complexe. Déléguer aux MER la tâche de réaliser un recalage sur tissu mou quotidien optimal nécessitera une formation dédiée, un contrôle médical régulier à posteriori et une validation scientifique de ces pratiques, sans compter la nécessité de recourir parfois à un avis médical en cas de compromis nécessaire.

On manque aussi de données sur la robustesse et la variabilité inter-observateurs du recalage sur tissu mou. C'est un recalage plus difficile que le recalage simple sur images kV orthogonales à cause des paramètres techniques des CBCT et MVCT, de résolution spatiale et contraste plus faibles comparés au scanner hélicoïdal. Le développement des appareils d'imagerie embarquée, permettra de réduire ces différences et facilitera la visualisation des structures anatomiques internes et donc le recalage sur tissu mou.

IX) CONCLUSION, APPLICATIONS A LA PRATIQUE CLINIQUE :

Les mouvements du col utérin et leur impact dosimétrique imposent une prise en compte afin de garantir une RCMI de qualité, et à plus forte raison en cas de techniques d'irradiation hautement conformées.

Etant donné les résultats de la littérature, concordant avec ceux de notre étude, il apparaît que la prise en compte des mouvements utérins par un recalage sur tissu mou risque de dégrader la couverture du volume cible ganglionnaire, de majorer les toxicités digestives et hématopoïétiques comparativement à un recalage osseux. Il semble donc plus pertinent de réaliser un recalage osseux, en ayant planifié auparavant des marges suffisantes pour le CTV utérin.

Il faut aussi que les patientes respectent des consignes d'hydratation et d'élimination (vésicale et rectale) qui soient reproductibles, afin de minimiser les variations de volumes vésicaux et rectaux entre les séances. L'absence de variation significative doit être vérifiée dès les premières séances par CBCT ou MVCT, puis régulièrement durant le traitement. Etant donné l'impact dosimétrique important de petites variations sur de grosses vessies, toute vessie de volume important doit faire répéter le scanner dosimétrique.

Les procédés de radiothérapie adaptée à l'anatomie quotidienne, avec la préparation anticipée de plusieurs plans ou la réalisation quotidienne d'un plan de traitement adapté à l'anatomie de la patiente avant le traitement sont des options très séduisantes, mais se heurtent à un écueil technologique, avec la nécessité de disposer de ressources informatiques et physiques majeures, avec la persistance d'un doute sur l'évaluation dosimétrique finale.

Le risque de mauvaise couverture du CTV ganglionnaire impose aussi la prudence en cas de traitement par RCMI avec boost intégré. Si le boost concerne uniquement le volume pelvien, il pourrait sembler intéressant de réaliser un recalage quotidien sur tissu mou centré le col utérin. On risque néanmoins de s'exposer à une diminution de la couverture ganglionnaire si les marges ne sont pas adaptées. En cas de boost sur les ganglions, les réaliser en boost intégré nécessitera de faire un recalage osseux, car on rajoutera un risque lié à la présence d'un volume traité à fortes doses par séances (plus de 2 Gy par fractions) à proximité du tissu digestif. En cas de recalage sur tissu mou nécessitant des décalages importants, le tissu digestif sain situé à proximité des ganglions recevant le boost pourrait subir une augmentation conséquence de la dose totale et de la dose par fraction comparativement à la dosimétrie planifiée, avec une majoration des toxicités digestives, l'intestin étant un tissu particulièrement sensible à l'augmentation de la dose par séance.

X) REFERENCES :

1. Données INVS : Incidence-cancer_tumeurs-solides_col-uterus.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 11]. Available from: http://www.invs.sante.fr/%20fr/content/download/70050/265920/version/1/file/11_Incid ence-cancer_tumeurs-solides_col-uterus.pdf
2. Données INVS : Incidence-cancer_tumeurs-solides_corps-uterus.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 11]. Available from: http://www.invs.sante.fr/%20fr/content/download/70076/265954/version/1/file/12_Incid ence-cancer_tumeurs-solides_corps-uterus.pdf
3. Papillomavirus H. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. [cited 2015 Aug 11]; Available from: <http://screening.iarc.fr/doc/mono90.pdf>
4. Liu H, Li J, Diao M, Cai Z, Yang J, Zeng Y. Statistical analysis of human papillomavirus in a subset of upper aerodigestive tract tumors: Human Papillomavirus and Tumors. J Med Virol. 2013 Oct;85(10):1775–85.
5. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. Human Papillomavirus and Rising Oropharyngeal Cancer Incidence in the United States. J Clin Oncol. 2011 Nov 10;29(32):4294–301.
6. Ang KK, Harris J, Wheeler R, Weber R, Rosenthal DI, Nguyen-Tân PF, et al. Human Papillomavirus and Survival of Patients with Oropharyngeal Cancer. N Engl J Med. 2010 Jul;363(1):24–35.
7. Castellsagué X, Muñoz N, others. Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;31:20–8.
8. Wei L, Griego AM, Chu M, Ozbun MA. Tobacco exposure results in increased E6 and E7 oncogene expression, DNA damage and mutation rates in cells maintaining episomal human papillomavirus 16 genomes. Carcinogenesis. 2014 Oct 1;35(10):2373–81.
9. Recommandations HAS 2010 : dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cited 2015 Aug 11]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/fiche_de_synthese_recommandations_depistage_cancer_du_col_de_luterus.pdf
10. Référentiel 2013 de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus [Internet]. [cited 2015 Aug 11]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-08/referentieleps_format2clic_kc_col_uterus_2013-30-08__vf_mel.pdf
11. Gavillon N, Vervaet H, Derniaux E, Terrosi P, Graesslin O, Quereux C. Papillomavirus humain (HPV) : comment ai-je attrapé ça ? Gynécologie Obstétrique Fertil. 2010 Mar;38(3):199–204.

12. Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante-.pdf.pdf [Internet]. [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Calendrier_vaccinal_detaille_2013_ministere_Affaires_sociales_et_Sante-.pdf.pdf
13. Riethmuller D, Pr  tet J-L, Denis F, Aubin F, Pradat P, Clavel C, et al. Modélisation de l'impact de la vaccination HPV quadrivalente en France. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2009 Sep;38(5):389–95.
14. Guide HAS Cancer du col utérin 2010 [Internet]. [cited 2015 Aug 15]. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-02/ald_30_gm_col_uterin_web_2010-02-12_09-57-34_599.pdf
15. Koyama T, Tamai K, Togashi K. Staging of carcinoma of the uterine cervix and endometrium. *Eur Radiol*. 2007 Jul 9;17(8):2009–19.
16. AJCC Cervix Uteri Cancer Stagin 7th Edition [Internet]. [cited 2015 Aug 15]. Available from: <https://cancerstaging.org/references-tools/quickreferences/Documents/CervixMedium.pdf>
17. ReferentielSFOGcoluterin-final.pdf (Objet application/pdf) [Internet]. [cited 2013 Feb 18]. Available from: <http://www.sfog.fr/images/stories/PDF/referentiels/ReferentielSFOGcoluterin-final.pdf>
18. Hannoun-Levi J-M, Chand-Fouche M-E, Gautier M, Dejean C, Marcy M, Fouche Y. Interstitial preoperative high-dose-rate brachytherapy for early stage cervical cancer: Dose–volume histogram parameters, pathologic response and early clinical outcome. *Brachytherapy*. 2013 Mar;12(2):148–55.
19. Piver MS, Rutledge F, Smith JP. Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer. *Obstet Gynecol*. 1974 Aug;44(2):265–72.
20. Querleu D, Morrow CP. Classification of radical hysterectomy. *Lancet Oncol*. 2008 Mar;9(3):297–303.
21. Marin F, Plesca M, Bordea CI, Moga MA, Blidaru A. Types of radical hysterectomies: From Thoma Ionescu and Wertheim to present day. *J Med Life*. 2014;7(2):172.
22. Ayhan A, Celik H, Dursun P. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in gynecological cancers: a critical review of the literature. *World J Surg Oncol*. 2008;6(1):53.
23. van de Lande J, Torrensa B, Raijmakers PGHM, Hoekstra OS, van Baal MW, Br  lmann HAM, et al. Sentinel lymph node detection in early stage uterine cervix carcinoma: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2007 Sep;106(3):604–13.
24. Kadkhodayan S, Hasanzadeh M, Treglia G, Azad A, Yousefi Z, Zarifmahmoudi L, et al. Sentinel node biopsy for lymph nodal staging of uterine cervix cancer: A systematic review and meta-analysis of the pertinent literature. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2015 Jan;41(1):1–20.

25. BARRANGER E, CORTEZ A, FAY S, GRAHEK D, CALLARD P, UZAN S, et al. Le ganglion sentinelle dans les cancers du col utérin et de l'endomètre. [cited 2015 Aug 15]; Available from: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/2003_go_219_barranger.pdf
26. Wuntakal R, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Perovic M, Coutts M, Devaja O. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2015 Aug 12;
27. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing Uncertainties About the Effects of Chemoradiotherapy for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Individual Patient Data From 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol.* 2008 Dec 10;26(35):5802–12.
28. Haie-Meder C, de Crevoisier R, Bruna A, Lhommé C, Pautier P, Morice P, et al. [Concomitant chemoradiation in patients with cervix cancer]. *Bull Cancer (Paris).* 2005 Dec;92(12):1032–8.
29. Rosa DD, Medeiros LR, Edelweiss MI, Bozzetti MC, Pohlmann PR, Stein AT, et al. Adjuvant platinum-based chemotherapy for early stage cervical cancer. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cited 2015 Aug 17]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005342.pub2>
30. Tierney JF, Vale C, Symonds P. Concomitant and Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer. *Clin Oncol.* 2008 Aug;20(6):401–16.
31. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, Vale CL, Symonds PR, Fresco LL, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [cited 2015 Sep 17]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002225.pub2>
32. Eifel PJ. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004 Mar 1;22(5):872–80.
33. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, Jeffrey J, Johnston D, Lukka H, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002 Feb 15;20(4):966–72.
34. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, Stock RJ, Monk BJ, Berek JS, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2000 Apr;18(8):1606–13.
35. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, Malfetano JH, Hannigan EV, Fowler Jr WC, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph

nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1999;17(5):1339–1339.

36. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, Thigpen JT, Deppe G, Maiman MA, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1144–53.
37. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, Muderspach LI, Chafe WE, Suggs CL, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med*. 1999;340(15):1154–61.
38. Lukka H, Hirte H, Fyles A, Thomas G, Elit L, Johnston M, et al. Concurrent cisplatin-based chemotherapy plus radiotherapy for cervical cancer--a meta-analysis. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2002 Jun;14(3):203–12.
39. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Feb 20;370(8):734–43.
40. I. Barillot, P. Maingon. *Techniques d'irradiation des cancers: la radiothérapie conformationnelle*. Paris: Maloine; 2005.
41. Lim K, Small W, Portelance L, Creutzberg C, Jürgenliemk-Schulz IM, Mundt A, et al. Consensus Guidelines for Delineation of Clinical Target Volume for Intensity-Modulated Pelvic Radiotherapy for the Definitive Treatment of Cervix Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011 Feb;79(2):348–55.
42. Huh SJ, Kang MK, Han Y. Small bowel displacement system-assisted intensity-modulated radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2004 May;93(2):400–6.
43. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):127–36.
44. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-Term Outcome of High Dose Intensity Modulated Radiation Therapy for Patients With Clinically Localized Prostate Cancer. *J Urol*. 2006 Oct;176(4):1415–9.
45. Portelance L, Chao KSC, Grigsby PW, Bennet H, Low D. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) reduces small bowel, rectum, and bladder doses in patients with cervical cancer receiving pelvic and para-aortic irradiation. *Int J Radiat Oncol*. 2001 Sep;51(1):261–6.
46. Barillot I. Les cancers du col utérin : place de la radiothérapie avec modulation d'intensité. *Cancer/Radiothérapie*. 2009 Oct;13(6-7):507–10.
47. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, Rash C, Heimann R, Chmura SJ. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Oct 1;63(2):354–61.

48. Salama JK, Mell LK, Schomas DA, Miller RC, Devisetty K, Jani AB, et al. Concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiation therapy for anal canal cancer patients: a multicenter experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Oct 10;25(29):4581–6.
49. Ray A, Sarkar B. Small bowel toxicity in pelvic radiotherapy for postoperative gynecological cancer: Comparison between conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2013 Jan;n/a – n/a.
50. Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, et al. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys*. 2003 Aug;30(8):2089–115.
51. SFPM. Contrôles de qualité en radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité [Internet]. 2010 [cited 2015 Aug 16]. Available from: http://www.sfpm.fr/download/fichiers/docs_sfpm/sfpm_2010-26_assurance-qualite-rcmi.pdf
52. Dehnad H, Nederveen AJ, Heide UA va. der, van Moorselaar RJA, Hofman P, Lagendijk JJW. Clinical feasibility study for the use of implanted gold seeds in the prostate as reliable positioning markers during megavoltage irradiation. *Radiother Oncol*. 2003 Jun;67(3):295–302.
53. Fonteyne V, Ost P, Villeirs G, Oosterlinck W, Impens A, De Gersem W, et al. Improving Positioning in High-Dose Radiotherapy for Prostate Cancer: Safety and Visibility of Frequently Used Gold Fiducial Markers. *Int J Radiat Oncol*. 2012 May;83(1):46–52.
54. Onimaru R, Shirato H, Fujino M, Suzuki K, Yamazaki K, Nishimura M, et al. The effect of tumor location and respiratory function on tumor movement estimated by real-time tracking radiotherapy (RTRT) system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):164–9.
55. Wurm RE, Gum F, Erbel S, Schlenger L, Scheffler D, Agaoglu D, et al. Image guided respiratory gated hypofractionated Stereotactic Body Radiation Therapy (H-SBRT) for liver and lung tumors: Initial experience. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(7):881–9.
56. Lanciano RM, Won M, Coia LR, Hanks GE. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991 Apr;20(4):667–76.
57. Haie-Meder C, Pötter R, Van Limbergen E, Briot E, De Brabandere M, Dimopoulos J, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group☆ (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol*. 2005 Mar;74(3):235–45.
58. Pötter R, Haie-Meder C, Limbergen EV, Barillot I, Brabandere MD, Dimopoulos J, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy—3D dose

volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol.* 2006 Jan;78(1):67–77.

59. Hellebust TP, Kirisits C, Berger D, Pérez-Calatayud J, De Brabandere M, De Leeuw A, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group: Considerations and pitfalls in commissioning and applicator reconstruction in 3D image-based treatment planning of cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Aug;96(2):153–60.
60. Dimopoulos JCA, Petrow P, Tanderup K, Petric P, Berger D, Kirisits C, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC-ESTRO Working Group (IV): Basic principles and parameters for MR imaging within the frame of image based adaptive cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol.* 2012 Apr;103(1):113–22.
61. Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part I: General principles. *Brachytherapy.* 2012 Jan;11(1):33–46.
62. Viswanathan AN, Beriwal S, De Los Santos JF, Demanes DJ, Gaffney D, Hansen J, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part II: High-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012 Jan;11(1):47–52.
63. Lee LJ, Das IJ, Higgins SA, Jhingran A, Small W, Thomadsen B, et al. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part III: Low-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2012 Jan;11(1):53–7.
64. Girinsky T, Rey A, Roche B, Haie C, Gerbaulet A, Randrianarivello H, et al. Overall treatment time in advanced cervical carcinomas: A critical parameter in treatment outcome. *Int J Radiat Oncol.* 1993 Dec;27(5):1051–6.
65. Mundt AJ, Lujan AE, Rotmensch J, Waggoner SE, Yamada SD, Fleming G, et al. Intensity-modulated whole pelvic radiotherapy in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;52(5):1330–7.
66. Gandhi AK, Sharma DN, Rath GK, Julka PK, Subramani V, Sharma S, et al. Early Clinical Outcomes and Toxicity of Intensity Modulated Versus Conventional Pelvic Radiation Therapy for Locally Advanced Cervix Carcinoma: A Prospective Randomized Study. *Int J Radiat Oncol.* 2013 Nov;87(3):542–8.
67. Albuquerque K, Giangreco D, Morrison C, Siddiqui M, Sinacore J, Potkul R, et al. Radiation-Related Predictors of Hematologic Toxicity After Concurrent Chemoradiation for Cervical Cancer and Implications for Bone Marrow–Sparing Pelvic IMRT. *Int J Radiat Oncol.* 2011 Mar;79(4):1043–7.
68. Klopp AH, Moughan J, Portelance L, Miller BE, Salehpour MR, Hildebrandt E, et al. Hematologic Toxicity in RTOG 0418: A Phase 2 Study of Postoperative IMRT for Gynecologic Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2013 May;86(1):83–90.

69. Maduro J., Pras E, Willemse PH., de Vries EG. Acute and long-term toxicity following radiotherapy alone or in combination with chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *Cancer Treat Rev.* 2003 Dec;29(6):471–88.
70. Boice JD, Day NE, Andersen A, Brinton LA, Brown R, Choi NW, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst.* 1985 May;74(5):955–75.
71. Kim RY, McGinnis LS, Spencer SA, Meredith RF, Jennelle RLS, Salter MM. Conventional four-field pelvic radiotherapy technique without computed tomography-treatment planning in cancer of the cervix: Potential geographic miss and its impact on pelvic control. *Int J Radiat Oncol.* 1995 Jan;31(1):109–12.
72. Hoskin PJ, Cook M, Bouscale D, Cansdale J. Changes in applicator position with fractionated high dose rate gynaecological brachytherapy. *Radiother Oncol.* 1996 Jul;40(1):59–62.
73. Buchali A, Koswig S, Dinges S, Rosenthal P, Salk J, Lackner G, et al. Impact of the filling status of the bladder and rectum on their integral dose distribution and the movement of the uterus in the treatment planning of gynaecological cancer. *Radiother Oncol.* 1999 Jul;52(1):29–34.
74. Kaatee RSJ., Olofsen MJ., Verstraate MB., Quint S, Heijmen BJ. Detection of organ movement in cervix cancer patients using a fluoroscopic electronic portal imaging device and radiopaque markers. *Int J Radiat Oncol.* 2002 Oct;54(2):576–83.
75. Taylor A, Powell MEB. An assessment of interfractional uterine and cervical motion: Implications for radiotherapy target volume definition in gynaecological cancer. *Radiother Oncol.* 2008 Aug;88(2):250–7.
76. van de Bunt L, Jürgenliemk-Schulz IM, de Kort GAP, Roesink JM, Tersteeg RJHA, van der Heide UA. Motion and deformation of the target volumes during IMRT for cervical cancer: What margins do we need? *Radiother Oncol.* 2008 Aug;88(2):233–40.
77. Weiss E, Eberlein K, Pradier O, Schmidberger H, Hess CF. The impact of patient positioning on the adequate coverage of the uterus in the primary irradiation of cervical carcinoma: a prospective analysis using magnetic resonance imaging. *Radiother Oncol.* 2002 Apr;63(1):83–7.
78. Huh SJ, Park W, Han Y. Interfractional variation in position of the uterus during radical radiotherapy for cervical cancer. *Radiother Oncol.* 2004 Apr;71(1):73–9.
79. van de Bunt L, van der Heide UA, Ketelaars M, de Kort GAP, Jürgenliemk-Schulz IM. Conventional, conformal, and intensity-modulated radiation therapy treatment planning of external beam radiotherapy for cervical cancer: The impact of tumor regression. *Int J Radiat Oncol.* 2006 Jan;64(1):189–96.
80. Beadle BM, Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Iyer RB, Eifel PJ. Cervix Regression and Motion During the Course of External Beam Chemoradiation for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol.* 2009 Jan;73(1):235–41.

81. Lee CM, Shrieve DC, Gaffney DK. Rapid involution and mobility of carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol*. 2004 Feb;58(2):625–30.
82. Velema LA, Bondar ML, Mens JW, Hoogeman MS. OC-0463 NODAL CTV DEFORMATION CANNOT BE NEGLECTED IN HIGHLY CONFORMAL RADIOTHERAPY OF CERVICAL CANCER PATIENTS. *Radiother Oncol*. 2012 May;103:S185–6.
83. Schippers M, Bol G, Raaymakers B, Verkooijen H, Van der Heide U, de Leeuw A, et al. 796 poster MOTION AND VOLUME CHANGES OF PELVIC LYMPH NODES IN CERVICAL CARCINOMA PATIENTS TREATED WITH CHEMORADIATION: WHAT MARGINS ARE REQUIRED? *Radiother Oncol*. 2011 May;99:S311–2.
84. Jhingran A, Salehpour M, Sam M, Levy L, Eifel PJ. Vaginal Motion and Bladder and Rectal Volumes During Pelvic Intensity-Modulated Radiation Therapy After Hysterectomy. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Jan;82(1):256–62.
85. Jürgenliemk-Schulz IM, Toet-Bosma MZ, de Kort GAP, Schreuder HWR, Roesink JM, Tersteeg RJHA, et al. Internal motion of the vagina after hysterectomy for gynaecological cancer. *Radiother Oncol*. 2011 Feb;98(2):244–8.
86. Yamamoto R, Yonesaka A, Nishioka S, Watari H, Hashimoto T, Uchida D, et al. High dose three-dimensional conformal boost (3DCB) using an orthogonal diagnostic X-ray set-up for patients with gynecological malignancy: a new application of real-time tumor-tracking system. *Radiother Oncol*. 2004 Nov;73(2):219–22.
87. Chan P, Dinniwell R, Haider MA, Cho Y-B, Jaffray D, Lockwood G, et al. Inter- and Intrafractional Tumor and Organ Movement in Patients With Cervical Cancer Undergoing Radiotherapy: A Cinematic-MRI Point-of-Interest Study. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Apr;70(5):1507–15.
88. Collen C, Engels B, Duchateau M, Tournel K, De Ridder M, Bral S, et al. Volumetric Imaging by Megavoltage Computed Tomography for Assessment of Internal Organ Motion During Radiotherapy for Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Aug;77(5):1590–5.
89. Tyagi N, Lewis JH, Yashar CM, Vo D, Jiang SB, Mundt AJ, et al. Daily Online Cone Beam Computed Tomography to Assess Interfractional Motion in Patients With Intact Cervical Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2011 May;80(1):273–80.
90. Han Y, Shin EH, Huh SJ, Lee JE, Park W. Interfractional dose variation during intensity-modulated radiation therapy for cervical cancer assessed by weekly CT evaluation. *Int J Radiat Oncol*. 2006 Jun;65(2):617–23.
91. Lee JE, Han Y, Huh SJ, Park W, Kang MG, Ahn YC, et al. Interfractional variation of uterine position during radical RT: Weekly CT evaluation. *Gynecol Oncol*. 2007 Jan;104(1):145–51.
92. Stewart J, Lim K, Kelly V, Xie J, Brock KK, Moseley J, et al. Automated Weekly Replanning for Intensity-Modulated Radiotherapy of Cervix Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2010 Oct;78(2):350–8.

93. Lim K, Kelly V, Stewart J, Xie J, Cho Y-B, Moseley J, et al. Pelvic Radiotherapy for Cancer of the Cervix: Is What You Plan Actually What You Deliver? *Int J Radiat Oncol*. 2009 May;74(1):304–12.
94. Andersen ES, Noe KØ, Sørensen TS, Nielsen SK, Fokdal L, Paludan M, et al. Simple DVH parameter addition as compared to deformable registration for bladder dose accumulation in cervix cancer brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2013 Apr;107(1):52–7.
95. Niu CJ, Foltz WD, Velec M, Moseley JL, Al-Mayah A, Brock KK. A novel technique to enable experimental validation of deformable dose accumulation. *Med Phys*. 2012;39(2):765.
96. Yeo UJ, Taylor ML, Supple JR, Smith RL, Dunn L, Kron T, et al. Is it sensible to “deform” dose? 3D experimental validation of dose-warping. *Med Phys*. 2012;39(8):5065.
97. Jadon R, Pembroke CA, Hanna CL, Palaniappan N, Evans M, Cleves AE, et al. A Systematic Review of Organ Motion and Image-guided Strategies in External Beam Radiotherapy for Cervical Cancer. *Clin Oncol*. 2014 Apr;26(4):185–96.
98. Ahamad A, D’Souza W, Salehpour M, Iyer R, Tucker SL, Jhingran A, et al. Intensity-modulated radiation therapy after hysterectomy: Comparison with conventional treatment and sensitivity of the normal-tissue-sparing effect to margin size. *Int J Radiat Oncol*. 2005 Jul;62(4):1117–24.
99. Weiss E, Richter S, Krauss T, Metzelthin SI, Hille A, Pradier O, et al. Conformal radiotherapy planning of cervix carcinoma: differences in the delineation of the clinical target volume. *Radiother Oncol*. 2003 Apr;67(1):87–95.
100. Bohsung J, Gillis S, Arrans R, Bakai A, De Wagter C, Knöös T, et al. IMRT treatment planning—A comparative inter-system and inter-centre planning exercise of the ESTRO QUASIMODO group. *Radiother Oncol*. 2005 Sep;76(3):354–61.
101. Santanam L, Esthappan J, Mutic S, Klein EE, Goddu SM, Chaudhari S, et al. Estimation of Setup Uncertainty Using Planar and MVCT Imaging for Gynecologic Malignancies. *Int J Radiat Oncol*. 2008 Aug;71(5):1511–7.
102. Brierley JD, Dawson LA, Sampson E, Bayley A, Scott S, Moseley JL, et al. Rectal Motion in Patients Receiving Preoperative Radiotherapy for Carcinoma of the Rectum. *Int J Radiat Oncol*. 2011 May;80(1):97–102.
103. Drabik DM, MacKenzie MA, Fallone GB. Quantifying Appropriate PTV Setup Margins: Analysis of Patient Setup Fidelity and Intrafraction Motion Using Post-Treatment Megavoltage Computed Tomography Scans. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul;68(4):1222–8.
104. de Crevoisier R, Melancon AD, Kuban DA, Lee AK, Cheung RM, Tucker SL, et al. Changes in the Pelvic Anatomy After an IMRT Treatment Fraction of Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Aug;68(5):1529–36.

105. Chen J, Lee RJ, Handrahan D, Sause WT. Intensity-Modulated Radiotherapy Using Implanted Fiducial Markers With Daily Portal Imaging: Assessment of Prostate Organ Motion. *Int J Radiat Oncol*. 2007 Jul;68(3):912–9.
106. Ghilezan MJ, Jaffray DA, Siewerdsen JH, Van Herk M, Shetty A, Sharpe MB, et al. Prostate gland motion assessed with cine-magnetic resonance imaging (cine-MRI). *Int J Radiat Oncol*. 2005 Jun;62(2):406–17.
107. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, Fidaleo A, Sperling D, Pei X, et al. Improved Clinical Outcomes With High-Dose Image Guided Radiotherapy Compared With Non-IGRT for the Treatment of Clinically Localized Prostate Cancer. *Int J Radiat Oncol*. 2012 Sep;84(1):125–9.
108. Adamczyk M, Piotrowski T, Adamiak E, Malicki J. Dosimetric consequences of prostate-based couch shifts on the precision of dose delivery during simultaneous IMRT irradiation of the prostate, seminal vesicles and pelvic lymph nodes. *Phys Med*. 2014 Mar;30(2):228–33.
109. Loos G, Moreau J, Miroir J, Benhaïm C, Biau J, Caillé C, et al. Radiothérapie guidée par l'image et partage des tâches avec les manipulateurs en électroradiologie : expérience de Clermont-Ferrand. *Cancer/Radiothérapie*. 2013 Oct;17(5-6):389–92.

